Aus dem Institut für Krebsforschung der Charité zu Berlin
(Leiter: Prof. Dr. H. Auler)

Über krebszell-feindliche Stoffe in der Placenta

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

PETER MARCUSE

aus

Berlin

STETTEN/BASEL 1939
BUCHDRUCKEREI KARL SCHAHL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt

auf Antrag von Herrn Professor Dr. A. WERTHEMANN

Tag der Promotion: 13. Juni 1938

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A) Theoretische Grundlagen.

Die Versuche, das Wachstum bösartiger Tumoren mit Extrakten aus der Placenta oder durch Übertragung von Placenta-Gewebe zu beeinflussen, erfolgten aus zwei verschiedenen Gründen: Einerseits wurden sie im Rahmen der systematisch durchgeführten Prüfungen von normalen Organen hinsichtlich des Gehaltes an wachstumsfördernden und -hemmenden Stoffen unternommen; andererseits waren es vor allem Zufallsbeobachtungen an graviden Tieren und klinische Erfahrungen über das gemeinsame Vorkommen von Schwangerschaft und bösartiger Geschwulst, die zu einer experimentellen Untersuchung der Placenta geradezu herausforderten.

Die Beobachtungen am Tier liefen meist auf die Feststellung hinaus, daß der Tumor während der Gravidität in seinem Wachstum gehemmt wird, nach dem Wurf des Versuchstieres jedoch beschleunigt weiterwächst (*v. Graff, Uhlenhuth, Mischtschenko, Emge* u. a.).

Die klinischen Erfahrungen lieferten viel weniger übereinstimmende Resultate. Hier lag eine große Schwierigkeit in der geringen Anzahl exakt vergleichbarer Fälle. Heute bestehen einheitliche Ansichten nur bezüglich des Uterus-Karzinoms, dessen Wachstum durch die Gravidität auf keinen Fall begünstigt, eher gehemmt wird:

> „Die alte Ansicht, daß auch das Uterus-Karzinom in der Schwangerschaft besonders rasche Fortschritte mache, ist heute nur von wenigen geteilt . . . Wir wissen durch die Mitteilungen von *A. Mayer* . . . u. a., daß diese Ansicht nicht richtig war" (*G. A. Wagner*).

Es ist jedoch hierbei zu betonen, daß es nicht so sehr darauf ankommt, einen hemmenden Einfluß der Gravidität auf den Tumor festzustellen, als vielmehr eine feste Beziehung zwischen dem Schicksal der Geschwulst und der Schwangerschaft herauszufinden. Eine fördernde Wirkung z. B. könnte, wie es *Wagner* auch für möglich hält, dadurch erklärt werden, daß wirksame Schutzstoffe, die normalerweise auf die Blastomkeime eine Hemmwirkung im Sinne von Organisatoren ausüben, in der Gravidität zur Abwehr des aggressiven Eies abgeleitet werden. Die Placenta müßte dann diese Schutzstoffe enthalten, vielleicht sogar in verstärktem Maße.

Nimmt man nun einen gesetzmäßigen Einfluß der Schwangerschaft auf das Wachstum der Tumoren an, so liegt es nahe, diesen zunächst in Beziehung zu setzen zu den mannigfaltigen Veränderungen im graviden Organismus. — In erster Linie werden dabei die Vorgänge von Bedeutung sein, die eine Analogie zwischen Tumorkranken und Graviden aufweisen. Hier ist der erhöhte tryptische Index des Blutes zu erwähnen (*Gräfenberg*), die atreptische Immunität (*v. Graff*), d. h. der negative Ausfall einer Tumorimpfung bei bereits vorhandenem Tumor oder bei Gravidität. In diesem Zusammenhang sei auch an den positiven Ausfall der *Aschheim-Zondek*'schen Reaktion Nr. I bei Kranken mit Genital-Karzinomen erinnert. — Von besonderem Interesse ist ferner die Cholesterinämie und die Vermehrung des Cholesterins in den Depotorganen, z. B. in den Nebennieren bei Graviden und Tumorkranken. Den ersten experimentellen Beitrag zu dieser wichtigen Frage lieferte *Borst*, indem er nachwies, daß Cholesterin-Fütterung das Tumorwachstum beschleunigt . . . Erst viel später wurde dann durch Serienuntersuchungen am Menschen bei den Geschwulstkranken eine Erhöhung des Cholesterinspiegels festgestellt.

An weiteren Veränderungen im graviden Organismus seien die Vermehrung des Globulins, des Fibrinogens und des Gesamtfettgehaltes im Blut genannt, ferner die beschleunigte Erythrozytensenkung, die Verminderung der Oberflächenspannung im Plasma und im Serum, die Abnahme des osmotischen und onkotischen Druckes, schließlich die Erhöhung des Grundumsatzes und die Verminderung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung.

Für die Deutung, in welcher Weise die Placenta den mütterlichen Organismus beeinflußt, gibt es nach *Seitz* drei Möglichkeiten:

1. Es werden dem Körper Stoffe entzogen, die zum Aufbau der Frucht notwendig sind.

2. Die abgerissenen Chorionepithelien, die in den mütterlichen Kreislauf geworfen werden, erzeugen bei ihrem Abbau Zerfallsprodukte, welche als Reizstoffe wirken.

3. Die Plazenta wirkt wie ein endokrines Organ.

Es ist jedoch wahrscheinlich, daß damit noch keineswegs alle Möglichkeiten erschöpft sind: Die Placenta enthält Stoffe von verschiedenster chemischer Natur, z. B. sehr reichlich Kalk, Arginin und Cholin, ferner Leucin und Tyrosin, schließlich die einzelnen Fermente (Eiweiß-, Fett- und Kohlehydrat-spaltende Fermente, Oxydasen, Aldehydasen und Fibrinfermente). Man könnte sich vorstellen, daß der Einfluß der Placenta auf einer dauernden oder zeitweiligen Ausschüttung einer oder mehrerer solcher Substanzen beruht. Es kann sich endlich um Substanzen von besonderer chemisch-physikalischer Natur im Sinne der Kolloide handeln: Die Placenta ist in ihren fetalen Bestandteilen ein embryonales

Organ. Sie ist ferner die „Umschlagstelle“ zwischen mütterlichem und kindlichem Organismus. Daher lassen sich in ihr Stoffe vermuten, wie sie *Reding* als „Nekrone“ und „Trephone“ beschrieben hat. Die ersteren (früher als „Nekrohormone“ bezeichnet) werden aus absterbenden Zellen frei und fördern das Wachstum anderer Zellen; letztere stellen embryonale Differenzierungssubstanzen dar. Diese Stoffe, welche das embryonale Wachstum regulieren, haben vielleicht auch eine Wirkung auf das maligne Wachstum (*Reding* u. a). Diese Ansicht findet eine gewisse Stütze in den histologischen Befunden von *Murphy* und *Sturm:* In den Tumoren, die nach Behandlung mit Placenta-Extrakten zurückgegangen waren, fanden sich keine Kerndestruktionen, sondern Differenzierungen der Zellen mit Aufhören ihrer Wachstumstendenz. Für derartige Differenzierungen lassen sich am ehesten Substanzen wie die erwähnten Nekrone und Trephone oder wie die *Spemann*'schen Organisatoren verantwortlich machen.

Welcher Art nun auch die Einwirkung der Placenta auf den mütterlichen Organismus ist, wichtig bleibt für die Beurteilung der Wirkung von Stoffen aus der Placenta vor allem die Frage, ob die oben geschilderten Vorgänge, besonders die zur Krebskrankheit in Analogie stehenden, tatsächlich durch die Placenta hervorgerufen werden und nicht etwa vom Foetus ausgehen. Diese Frage ist nach dem heutigen Stande der Ansichten wohl zugunsten der Placenta entschieden. Die Gründe dafür sind folgende: Erstens müssen alle Stoffe, die von der Mutter zum Foetus gelangen, und alle diejenigen, die als Abfallstoffe wieder an die Mutter abgegeben werden, die Placenta passieren (*Seitz*). Diese ist dabei als eine „aktiv tätige Drüse zu betrachten, die nicht nur bei der Aufnahme von Stoffen eine Auswahl trifft, sie vor der Aufnahme abbaut, sondern sie auch vor der Weitergabe unter der Mitwirkung von Fermenten verändert und wieder aufbaut“ (*Halban*, zit. nach *A. Mayer*). *Seitz* kommt daher zu folgender Auffassung:

> „Diese dünne Membran chorialer Zellen mit ihrer großen Oberfläche (5 qm) und ihrer differenzierten aktiven Tätigkeit ist der eigentliche aktive Exponent der Frucht, von dem fast allein die Rückwirkung auf die Mutter stattfindet“.

Machen diese Erwägungen es auch nur wahrscheinlich, daß die Placenta der Urheber der oben beschriebenen Veränderungen und Wirkungen ist, so gilt das für zwei Funktionen als völlig bewiesen, nämlich für die Hormonproduktion und die Fermentbildung. Die Letztere wird später zu besprechen sein (s. S. 7 ff.). Was die Hormonbildung anbelangt, so hat als erster *Halban* die Placenta als ein innersekretorisches Organ bezeichnet. Der experimentelle Beweis wurde darauf zunächst erbracht von *Fellner* und von *Aschner*. *Fellner* beschreibt die allgemeine Wirkung des Placenta-Hormons folgendermaßen:

„In der Placenta, den Eihäuten und den Corpus-luteum-haltigen Ovarien sind Stoffe enthalten, welche bei subkutaner und intraperitonealer Injektion Wachstum der Mamma und Mamilla, Vergrößerung des Uterus, Brunst- bezw. Graviditätserscheinungen an der Schleimhaut des Uterus, parenchymatöse Nephritis und am überlebenden Meerschweinchen-Uterus langdauernde, kräftige Kontraktionen hervorrufen".

Fellner hat die aus der Placenta extrahierten Stoffe auch bezüglich ihrer Wirkung auf das Tumorwachstum geprüft (s. S. 19 ff.). Der in den Versuchen angewandte Alkohol-Äther-Extrakt wurde nach mehrmaligem Filtrieren und Eindampfen des Rückstandes gewonnen. Die wirksame Substanz muß also gegen Hitze und Eintrocknung bis zu einem gewissen Grade beständig sein, was die Versuche an Tumor-Tieren bestätigen (s. S. 22), mit Ausnahme der Angabe von *Magian* (s. S. 24). Wichtig ist ferner, daß anscheinend am meisten Hormon von einer reifen Plazenta geliefert wird, daß also bei allen Versuchen im Sinne einer Hormon-Therapie am besten eine Placenta vom Ende der Gravidität benutzt wird.

Seit den Feststellungen *Halban*'s, *Fellner*'s und *Aschner*'s ist die endokrine Funktion der Placenta von vielen Seiten bestätigt worden. — Vor allem aber hat sich herausgestellt, daß kein einheitliches Hormon produziert wird, sondern daß es sich um verschiedene Wirkstoffe handelt, von denen bis jetzt einer sicher und ein anderer mit gewisser Wahrscheinlichkeit identifiziert wurden. Der erste Stoff ist das Ovarialhormon, das „die Chorionepithelien in größter Menge durch eigene Zelltätigkeit bereiten" *(Seitz)*. Das andere Inkret ist das Hypophysenvorderlappen-Hormon, dessen eine Komponente, das Prolan B nach *Philipp* wahrscheinlich von der Placenta produziert wird.

In diesem Zusammenhange ist auch das Hormon aus der Nabelschnur zu erwähnen. Da es aus der Wharton'schen Sulze gewonnen wird und sich diese zum Teil auch in der Placenta findet, so gehört es noch in den Rahmen der Placenta-Hormone.

Ishihara stellte fest, daß der Wharton'schen Sulze in der Placenta und Nabelschnur inkretorische Bedeutung zukommt. Das betreffende Hormon, das er auch im Corpus luteum nachweisen konnte, nannte er „P-O-U". Es ist gelblich-braun, hygroskopisch und leicht wasserlöslich. Mit den von *Fellner* beschriebenen wirksamen Stoffen der Placenta ist es wohl nicht identisch, da es im Gegensatz zu diesen unlöslich in Alkohol, Äther und Aceton ist. Dieses Hormon hat nach *Ishihara* die physiologische Funktion, die Dezidua in der Gravidität und Menstruation aufzulösen. Die Produkte der zum Teil zerfallenden Dezidua menstruationis stimulieren das Ovar und rufen dadurch die Sekretion von P-O-U hervor, das seinerseits die Dezidua auflöst und ihre Ausstoßung verursacht. — Das Blut des Foetus, das durch die stark gewundenen

Nabelschnurgefäße fließt, nimmt reichlich P-O-U aus der Wharton'schen Sulze auf und wird so gegen die „Produkte des unvollständigen dezidualen Abbaues“ geschützt, die bei der Mutter zu schweren Intoxikationserscheinungen führen können. Diese Feststellung steht allerdings in einem gewissen Gegensatze zu der Angabe desselben Autors, daß in „Tierexperimenten deziduales Gewebe, welches von P-O-U aufgelöst ist, nach seiner Injektion ein deutliches toxisches Symptom hervorruft“. —

Das Hormon soll ferner die Blutgerinnung verhindern, und vor allem soll es Krebszellen, die nach *Ishihara* ähnlich sind wie die Deziduazellen, zerstören können (s. S. 25 ff.).

Keien Ko hat die biologische Wirkung des P-O-U, sowie des frischen Nabelschnurextraktes auf die einzelnen Organe im Tierexperiment systematisch geprüft. Er fand, daß P-O-U toxische Wirkung hatte und einen stimulierenden Effekt auf den Genitalapparat von Maus und Kaninchen ausübte.

Zusammenfassend ist über die Behandlung mit Placenta-Hormonen folgendes zu sagen:

Die Placenta und die Wharton'sche Sulze produzieren und enthalten mindestens ein Hormon, wahrscheinlich aber mehrere. Injektionen von Extrakten aus diesen Geweben sind also erstens genau so zu werten wie die Applikation der betreffenden Hormone (Ovarialhormon, Vorderlappenhormon) in isolierter Form, allerdings unter Außerachtlassung der Konzentrationsverhältnisse; zweitens bieten sie aber noch die Möglichkeit, vielleicht ein für die Placenta spezifisches, bisher noch nicht isoliertes Hormon dem Körper einzuverleiben. Wenn man ferner, wie *Seitz* u. a. auf dem Standpunkt steht, daß die gesamte hormonale Verschiebung in der Gravidität — vor allem die auffälligen Funktionsänderungen der Thyreoidea, Hypophyse und Nebenniere — unter dem Einfluß der Placenta steht, so mag man darin eine weitere Basis der Hormon-Therapie mit Placenta-Wirkstoffen erblicken. Denn viele Verfechter der Hormonbehandlung sind der Ansicht, daß eine allgemeine hormonale Umstimmung die Disposition zur Krebserkrankung schafft und daß daher dem malignen Wachstum auch nur durch eine totale Umstellung des endokrinen Systems zu begegnen ist, nicht aber durch Applikation einzelner Hormone von außen.

Ein weiterer Hinweis auf die Möglichkeit einer Beziehung zwischen Geschwulst und Placenta ist eine gewisse Ähnlichkeit des malignen Tumors mit der Placenta, was ihre Funktionen und Aufgaben anbetrifft. Nach *Blumenthal* und *Auler* kommt es „durch die Auseinandersetzung zwischen Pars maternalis und Pars fetalis der Placenta zu einem friedlichen, infiltrativen Durchdringen zweier verschiedener Gewebesysteme, verschieden in der Herkunft, in der Struktur und in der Potenz der Gewebe“. Dieses physiologisch-destruierende Wachstum wird normalerweise in Schranken

gehalten und kommt zum Stillstand, wenn die Placenta soweit ausgebildet ist, daß die Ernährung des Foetus garantiert wird („benigne Chorionepithelinvasion“ nach *Borst*). Auch *Frankl* spricht von einem Gleichgewichtszustand zwischen Proliferationskraft einerseits und Abwehrfähigkeit andererseits. — Der Fall, daß die friedliche Durchdringung zur zerstörenden und damit die Ähnlichkeit mit dem Tumor zur Identität wird, ist im Chorionepitheliom gegeben. Ein Übergang vom physiologischen Wachstum zum malignen ist in der sogenannten „destruierenden Blasenmole“ zu erblicken. Diese kann die ganze Uteruswand durchdringen. Ihr Epithel bildet noch keine makroskopisch sichtbaren Tumoren, es kann aber jederzeit echte Tumorbildung eintreten (*Frankl*).

Das Chorionepitheliom geht mit großer Wahrscheinlichkeit von der Pars fetalis der Placenta aus (*Marchand, Hinselmann, Frankl, Borst* u. a.). Nach *Bostroem* soll es allerdings nicht von foetalen Elementen abzuleiten sein. Vielmehr geht es nach diesem Autor aus einem indifferenten mesenchymalen, „überall vorhandenen Keimgewebe“ hervor, wie auch der epitheliale Überzug der Chorionzotten nicht vom Ei, sondern von dem mütterlichen Organismus stammen soll. Diese Ansicht ist jedoch keineswegs als bewiesen anzusehen. Sie ist im Gegenteil durch Explantationsversuche unwahrscheinlich gemacht worden. *Friedheim* z. B., der mit frühfoetalen Chorionzotten arbeitete, die in Menschenplasma und Hühnerembryonalsubstanz ausgepflanzt wurden, zieht aus seinen Beobachtungen unter anderem folgenden Schluß:

> „Der direkte Nachweis, daß aus Reinkulturen Langhans'scher Zellen unter dem Einfluß besonderer ungünstiger mechanischer Wachstumsbedingungen, die auch in der Placenta an der Zottenoberfläche vorherrschen, Synzytien entstehen, die morphologisch und auch funktionell . . . dem Zottensynzytium gleichen, stützt die Annahme, daß das Zottensynzytium eine Bildung der Langhans-Zellen ist, also foetaler Natur ist“.

Das maligne Chorionepitheliom veranschaulicht also das Umschlagen des normalen, zweckmäßigen Wachstums in die sinnlose, bösartige Wucherung. Die Gründe dafür könnten zweierlei Natur sein: Entweder eine pathologische Differenzierung des Chorionepithels oder eine mangelhafte Abwehr von Seiten der Pars maternalis. Die erstere Auffassung ist nach neueren Kernstudien unwahrscheinlich. So äußert sich *Iwanow* über die Genese des Chorionepithelioms wie folgt:

> „Anaplastische Wandlung des Chorionepithels konnte durch Kernstudien nicht bewiesen werden. Zur Erklärung der Genese des Chorionepithelioms bleibt nur die Auffassung in Geltung, daß die mangelhafte lytische Kraft des Blutserums gegenüber foetalen Zellen und nicht eine primäre, pathologische Epitheldifferenz maßgebend ist“.

Zu dieser Feststellung sind jedoch zwei Einwände zu erheben: Erstens ist die „anaplastische Wandlung“ im Sinne von *Hansemann* nicht die einzige morphologische Veränderung an malignen Zellen. Direkte Teilung, Kernfragmentation und Zwergzellenbildung müssen ebenso als Kriterien herangezogen werden.

Zweitens steht es nicht fest, daß für das Versagen der Abwehr gerade das Blutserum verantwortlich zu machen ist.

Die von *Iwanow* erwähnte mangelhafte lytische Kraft des Blutserums gegenüber Chorionepithel-Zellen, das sogenannte *Frankl*sche Phänomen, ist nach *Hinselmann* garnicht primär, sondern entsteht infolge Bindung der cytolytischen Stoffe erst nach der massenhaften Einschwemmung des Chorionepitheliom-Materials. Es ist daher zumindest ebenso wahrscheinlich, daß es sich um eine mangelnde Resistenz in der Placenta selbst handelt, die als Ursache der malignen Entartung anzusehen ist. Falls diese Annahme richtig ist, so müßte die Placenta, d. h. im engeren Sinne die Dezidua, normalerweise über Kräfte verfügen, welche das bösartige Wachstum verhindern.

Blumenthal und *Auler* sehen als eine der wichtigsten dieser Schutzmaßnahmen die Gerinnungsvorgänge an, die durch die Langhans-Zellen eingeleitet werden:

> „Die Gerinnung als solche ist der grundsätzliche Organisationsfaktor einer jeden Gewebeschädigung, der normalen Regeneration und des normalen Wachstums überhaupt“.

Über die experimentelle Grundlage dieser Ansicht s. S. 18 ff.

Eine andere mögliche Ursache für die Abwehrkraft der Placenta ist in deren Gehalt an Fermenten zu sehen. Zu einem Teil werden diese von der Placenta selbst gebildet, zum anderen werden sie nur von ihr aus dem mütterlichen Blut aufgefangen und gespeichert. Zur letzteren Gruppe gehört z. B. die Diastase. Bei den Versuchen *Maeda's* erwies sich die Placenta als besonders reich an Diastase. Diese war aber im mütterlichen Blut in viel höherem Maße vorhanden, als im Nabelschnurblut, und daher ist die Annahme gerechtfertigt, daß die Placenta aus dem sie durchströmenden Blut einen Teil des Fermentes zurückhält. Allerdings bleibt, wie *Maeda* zugibt, die Möglichkeit offen, daß ein Teil der Diastase auch von der Placenta selbst produziert wird. Zu den von der Placenta allein gebildeten Substanzen gehören nach *Maeda* unter anderem fettspaltende Fermente, vor allem die Tributyrase:

> „Diese unterscheidet sich von allen anderen tierischen Lipasen dadurch, daß sie sich sowohl Chinin wie auch Atoxyl gegenüber als vollkommen refraktär erwies. Sie steht in keiner Beziehung zur Serumlipase und ist deshalb als ein Produkt der Placentazelle selbst zu betrachten“ (*Maeda*).

Von besonderem Interesse hinsichtlich der Wirkung von Placenta-Stoffen auf den Tumor sind die Eiweiß-spaltenden Fermente der Placenta.

Auf ein proteolytisches Ferment der Placenta hat als erster *Ascoli* aufmerksam gemacht. *Müller* und *Kolaczek* konnten in den Placentazotten regelmäßig ein proteolytisches Ferment nachweisen, das besonders stark bei einem fieberhaften Abort aus dem 3. Monat in Erscheinung trat.

Gräfenberg hat diese Befunde überprüft mit Hilfe der von *Müller-Jochmann* angegebenen Methode: Zerriebene Placentarzotten werden auf die Löffler-Platte aufgetragen; zeigt die Platte später Defekte, so spricht das für die Anwesenheit eines proteolytischen Faktors. — Dabei stellte es sich heraus, daß dem Placentagewebe aus dem letzten Monate der Gravidität eine eiweißlösende Wirkung nicht zukam, während Placenta aus den ersten 4 Monaten diese Wirkung immer aufwies. Außerdem war der Defekt in der Löffler-Platte umso tiefer, je jünger das untersuchte Ei war. Der Zeitpunkt des Verschwindens der proteolytischen Kraft (4. Monat) fällt zusammen mit der Vollendung in der Verankerung und Ausbildung der Placenta, eine Eiweiß-auflösende Fähigkeit ist also nur während der Einbettung des Eis und während der Implantation vorhanden. — Der wässrige Extrakt aus den Zotten zeigte auch proteolytische Wirkung, aber lange nicht so stark wie die Zotten selber. —

Die Langhans-Zellen stehen wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Proteolyse, denn die Zeit ihrer besten Entwicklung (2. Monat) fällt zusammen mit dem Maximum der Eiweiß-Auflösung im Versuch, und ihr Verschwinden (4. Monat) mit dem Aufhören der Proteolyse.

Gräfenberg überträgt diese Befunde auch auf Blasenmole und Chorionepitheliom. Auch hier soll die proteolytische Fähigkeit, d. h. die Malignität, an das Vorhandensein von Langhans-Zellen geknüpft sein, was durch Transplantationsversuche (*Friedhelm*, S. 9 ff.) ebenfalls sehr wahrscheinlich gemacht wird.

Das „Choriontrypsin“ wird nach *Gräfenberg* erst nach Schädigung der Zellen frei, z. B. durch Erhitzung auf 55 °. Das stimmt überein mit der von *Murphy* und *Sturm* beobachteten Inaktivität frischen Materials. —

Wie aber die meisten Fermente im Körper ein Antiferment haben, z. B. das Antipepsin im Magen und das von *Müller* und *Jochmann* nachgewiesene Antiferment gegen die von Leukozyten ausgeübte Proteolyse, so war auch in der Placenta ein antitryptisches Ferment von vornherein zu vermuten. *Gräfenberg* fand dann auch, daß Zusatz von Dezidua zu dem Zottenbrei die Proteolyse schwächt und sie bei stärkerem Zusatz ganz aufhebt. Das hierbei wirksame Antiferment ist ebenso wie das tryptische Prin-

zip in den ersten Monaten am stärksten und schwindet vom 4. Monat ab.

Diese Befunde sind durch weitere Arbeiten teils gestützt und ergänzt, teils korrigiert worden.

Caffier bestätigt zunächst *Gräfenberg*'s Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung auf die Löffler-Platte. Besonders wichtig sind dabei drei Feststellungen:

1. Die Proteolyse ist am stärksten in den tieferen Placentaschichten. Das weist darauf hin, daß der Prozeß wahrscheinlich in der Grenzzone zwischen mütterlichen und foetalen Bestandteilen stattfindet.

2. Vom 2. Monat an läßt sich mit Deziduabrei keine Proteolyse mehr auslösen. Das ist eine Bestätigung dafür, daß die Pars fetalis den aggressiven Faktor darstellt, während der Dezidua die Abwehr zukommt.

3. Das Zottensynzytium ist proteolytisch inaktiv, die eiweißlösende Fähigkeit ist auf die Langhans-Zellen zu beziehen.

Diese letztere Angabe ist übrigens noch besonders von *Friedheim* an Hand von Explantationsversuchen bestätigt:

> „In den Präparaten von den ersten 24 Stunden der Auspflanzung, in denen ausgedehnte synzytiale Massen neben auswachsenden Langhanszellen liegen, ist deutlich zu sehen, wie die Verflüssigungszone auf das Gebiet der Langhanszellen beschränkt ist, während das Synzytium überall an festes Medium grenzt".

Caffier selbst prüfte ebenfalls in Explantationsversuchen die Verflüssigung des Mediums (Fibringerinnsel) durch die Kulturen. Hierbei zeigte sich bis zum 4. Graviditätsmonat eine Verflüssigung des Fibrins und Auswachsen von Epithelmembranen, die von den Langhans-Zellen stammen sollen. Das Proteolyse-hemmende Verhalten der Dezidua wies *Caffier* nach, indem er Herzkulturen eines ca. einen Monat alten menschlichen Embryos in zwei parallelen Serien mit Zusatz von Deziduaextrakt zur ersten und von Chorionextrakt zur zweiten ansetzte. Serie 2 zeigte bald darauf einen Verflüssigungshof, während dieser bei Serie 1 ausblieb.

Hinsichtlich der Proteolyse sind also die wirksamen Bestandteile in der Placenta, kurz zusammengefaßt, folgende:

1. Der Zottenüberzug:
   a) Synzytium: Proteolytisch inaktiv,
   b) Langhansschicht: Proteolytisch aktiv bis zum 3. bis 4. Monat;
2. Die Dezidua: Antitryptisch wirksam, wahrscheinlich nur in den ersten Graviditätsmonaten, eventuell mit Ausnahme des 1. Monats.

Von besonderem Wert für die Tumorforschung sind die Untersuchungen, die *Caffier* an drei Blasenmolen vornahm und an einem Chorionepitheliom, das sich an eine der Blasenmolen angeschlossen hatte. Die blasig degenerierten Zotten der Molen wiesen keinen proteolytischen Effekt auf. „Das Chorionepitheliom zeigte jedoch schon 24 Stunden nach Ansetzen der Kultur in reinem Menchenblutplasma eine weit über die Norm hinausgehende Verflüssigungstendenz, in der die Zellen auch nicht nachzulassen schienen." —

Es ist ferner allgemein bekannt, daß beim Chorionepitheliom die Menge des im Harn ausgeschiedenen Hypophysenvorderlappen-Hormons 10—100 mal so groß ist als bei normaler Placenta.

> „Der Antrieb zu dieser ungeheuren Produktion von H. V. H. geht fraglos allein von den gewucherten, also quantitativ vermehrten Chorionepithelien aus" (*Seitz*).

Man kann daher sagen, daß der Umschlag vom physiologischen Wachstum der Pars fetalis zum malignen mit einer übermäßigen Steigerung dreier, dem Chorionepithel zukommenden Funktionen einhergeht, nämlich erstens des an sich schon aggressiven Wachstums, zweitens der Produktion proteolytischer Fermente und drittens der Erzeugung von H. V.H. —

Was nun die bösartigen Tumoren im allgemeinen betrifft, so ist das aggressive Wachstum eines ihrer Hauptmerkmale, und die vermehrte Ausschüttung von H.V.H. steht jedenfalls für die Uteruskarzinome fest (s. S. 2). Die Eigenschaft der starken proteolytischen Fähigkeit darf wohl heute ebenfalls als erwiesen gelten:

> „Während das Ferment normaler Gewebszellen nur sein eigenes Eiweiß abzubauen vermag, ist das in der Krebszelle vorhandene Ferment außerdem imstande, die Eiweißkörper der übrigen Zellen anzugreifen. Es ist klar, daß es für den Organismus die größten Schädigungen bedeuten muß, wenn derselbe mit einem Ferment überschwemmt wird, welches das Eiweiß lebenswichtiger Organe anzugreifen imstande ist. Diese Schädigung kann in zweierlei Weise sich äußern: Erstens in loco, zweitens als Fernwirkung" (*Blumenthal*).

Als Anhaltspunkt für die erste Wirkung sieht *Blumenthal* die Tatsache an, daß zerriebenes Tumormaterial das Angehen von Transplantaten fördert, weil durch die Zertrümmerung die proteolytischen Fermente freigeworden sind. Als Ausdruck der zweiten Wirkung faßt er die erhöhte Proteolyse im Blute von Krebskranken auf.

Auch *Oppenheimer* nimmt ein besonderes Ferment in den Tumorzellen an:

> „Während normaler Organpreßsaft vom d-Alanyl-glycyl-Glycin stets zunächst d-Alanin abspaltet, baute Ca-Preßsaft das Tripeptid so ab, daß zunächst d-Alanyl-Glycin entstand. Der Abbau war somit ein atypischer, und daraus ist mit Bestimmtheit auch auf ein in den

Tumorzellen enthaltenes atypisches Ferment zu schließen, das seinerseits mit abnormen elementaren Struktureinheiten in Beziehung stehen muß".

Auf Grund dieser Beobachtungen an der Placenta und am Tumor könnte man nun folgende Hypothese erwägen: Das maligne Wachstum läßt zumindest 3 Eigenschaften erkennen, die eine Ähnlichkeit mit normalen Funktionen der Pars fetalis zeigen und gleichsam Steigerungen von diesen sind. Es wäre möglich, daß die Dezidua über Fähigkeiten verfügt, die Funktionen des Chorionepithels in Schranken zu halten: dadurch würde sie dann also ein Umschlagen in das bösartige Wachstum verhindern, und es ließe sich denken, daß die Dezidua eine hemmende Wirkung auch gegen maligne Tumoren aufzuweisen hat. — Ob allerdings diese Abwehrkraft sich in den Extrakten der Pars maternalis äußert, muß dahingestellt bleiben. Man kann nur soviel vermuten, daß diese Möglichkeit mit mehr Wahrscheinlichkeit für eine junge Placenta angenommen werden kann als für eine reife, da nach der ersten Hälfte der Gravidität das Wuchern der Chorionzotten aufhört und der mütterliche Organismus daher auch keine Abwehrstoffe mehr zu bilden braucht.

Die erwähnte Hypothese findet eine Stütze erstens in folgender Beobachtung von *E. Stöckl* auf Grund histologischer Untersuchungen von Operationspräparaten, die von Graviden mit Collum-Ca stammten:

„Besonders bedeutungsvoll erscheint das Verhalten der Deziduazellen dem Neoplasma gegenüber, nämlich ihre Resistenz gegen die zytolytische Kraft der Ca-Zellen. Die histologischen Präparate erwecken geradezu den Eindruck einer von den Deziduazellen ausgehenden Schutzwirkung für Eihöhle und Frucht".

Unter anderem beschreibt *Stöckl* einen solchen histologischen Befund:

„Plattenepithel-Ca, die Krebsnester reichen bis dicht unter die Dezidua, diese selbst stellenweise abgelöst, aber nirgends mit Krebszellen infiltriert. — Im Gegensatz hierzu konnte ich an einem der letzten Ca-Fälle unseres Materials deutlich verfolgen, daß die Uterusschleimhaut außerhalb der Gravidität keine derartige Resistenz besitzt".

Es könnte allerdings möglich sein, daß diese Resistenz der Dezidua lediglich auf strukturellen Eigenschaften beruht, daß also die Zellen keinen eigentlichen „Abwehrstoff" enthalten, und daß deshalb Dezidua-Extrakte gegenüber Tumoren keineswegs wirksam zu sein brauchen. Für eine solche Möglichkeit würde z. B. die Ansicht *A. Mayer*'s sprechen, der die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen maligne Invasion in der Gravidität hauptsächlich in dem durch Hypertrophie und Hyperämie veränderten Gewebe sieht. —

Was die Bildung proteolytischer Fermente anbetrifft, so könnte man als einen weiteren Anhaltspunkt für die auf Seite 11 erwähnte Hypothese den vermehrten antitryptischen Index im Blute von Krebskranken ansehen.

Diese Tatsache wurde zuerst von *Brieger* und *Trebing* festgestellt, die eine starke Hemmung der Trypsinwirkung auf die Löffler-Platte durch Serum von Krebskranken beobachteten. Der Vorgang hat allerdings nichts spezifisches für Karzinom, sondern er ist auch bei schweren Blutkrankheiten, bei entzündlichen Prozessen und in der Gravidität nachzuweisen (*Brieger* und *Trebing*, *Abderhalden*, *Raab* u. a.). Dennoch wäre es möglich, daß in dieser erhöhten antiproteolytischen Kraft eine Parallele zu sehen ist zu den antitryptischen Fähigkeiten der jungen Dezidua, die ihrerseits auch nicht spezifisch sind (vergl. S. 14 ff.).

Nach neueren Untersuchungen (*Raab* u. a.) wird jedoch die Tatsache der antitryptischen Wirkung in ein anderes Licht gerückt. Zunächst ist es danach unwahrscheinlich, daß es ein „Antitrypsin" im Sinne einer Fermentwirkung gibt, da die Trypsinhemmung nicht nur durch Sera mit antiproteolytischer Kraft (z. B. Serum von Kranken mit Karzinom, mit fieberhaften Krankheiten u. s. w.) zu erzielen ist, sondern auch durch Casein, Pepton, Gelatine u. s. w. Infolgedessen lehnt *Raab* den Begriff des „Antitrypsins" ab und nimmt an seiner Stelle eine Abbindung des proteolytischen Ferments durch unspezifische Eiweißkörper an.

> „Die heute am besten begründet erscheinende Erklärung der trypsinhemmenden Eigenschaften des Serums ist die Annahme einer Adsorption des Fermentes an gewisse Eiweißkörper des Serums, d. h. eine Ablenkung des Fermentes von dem jeweiligen anderen Substrat weg" (*Raab*).

Oppenheimer leugnet den Begriff des „antitryptischen Fermentes ebenfalls:

> „Bei den Wirkungen, die normales Serum auf fremde Proteasen ausübt, handelt es sich wohl um kolloid-chemische Hemmungen, bedingt durch die Proteine, vor allem wohl auch hier das Serum-Albumin, wobei wohl auch die Erklärung *Bradley*'s wesentlich ist, daß bei dem gegebenen PH die Serum-Proteine nicht angegriffen werden, vielmehr das Ferment ablenken . . . Wir verstehen also . . . unter „Antitrypsin" die Summe aller hemmenden Wirkungen von Blut oder Organen, die über die exakt reproduzierbaren, rein physikalischen und chemischen Hemmungen hinaus gehen, auf alle proteolytischen Fermente . . . Demnach muß aber der Name „Antitrypsin" fallen, weil er absolut nicht mehr die Flagge deckt."

Darüber hinaus ist es nach den erwähnten Untersuchungen aber auch nicht mehr sicher, daß die antiproteolytische Kraft, wie sie auch beschaffen sein mag, als ein Schutz gegen die proteolytischen

Fermente der Krebszellen anzusehen ist. Nach *Freund* und *Kaminer* werden die Karzinomzellen geschützt durch Krebskrankenserum, nach *Raab* auch durch Eiweißkörper (Casein, Pepton), und zwar nicht nur gegen Autolyse, sondern auch bezüglich Trypsin, gegen das die Tumorzellen normalerweise eine verminderte Widerstandskraft haben (*Blumenthal*, *Raab* und *Breuer*). Auch *Neuberg* glaubte, im Serum Tumorkranker eine Hemmungssubstanz zu sehen, da Normalserum Tumorgewebe angreift, Tumorserum dies aber nicht tut.

Nach diesen Feststellungen schützt das antitryptische Prinzip die Karzinomzellen also erstens gegen ihr autolytisches Ferment und zweitens gegen das tryptische Ferment des Körpers. Die Ansicht wird noch durch folgende Beobachtungen gestützt: Im Alter zeigt auch das Normalserum eine Krebszellen-schützende Wirkung. Die Schutzwirkung des Krebskranken-Serums vermindert sich nach Bestrahlung des Tumors (*Raab*). Auf Grund dieser Feststellungen äußert sich *Raab* über die Frage des Krebszellenschutzes durch Bestandteile des Serums wie folgt:

> „Was die Frage der Bedeutung zellschützender Eigenschaften des Serums für eine Disposition zur Karzinomentwicklung betrifft, so ist es nicht unwahrscheinlich, daß schon die geringeren Grade zellschützender Wirksamkeit des Serums, wie sie das Altern des Organismus an sich mit sich zu bringen scheint und wie sie auch im Normalserum Erwachsener nachweisbar sind, einer aus noch unbekannten Ursachen entstandenen Insel von Karzinomzellen das Dasein und das Wachstum erleichtern, indem sie sowohl der Autolysetendenz als auch einer etwaigen heterolytischen Auflösung der sonst so leicht zerstörbaren Karzinomzellen entgegenwirken".

Raab und *Breuer* haben nun eine gewisse Ähnlichkeit zwischen Karzinom und Placenta dahingehend festgestellt, daß Placentagewebe fast so intensiv wie Krebsmaterial von Trypsin angegriffen wird.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß Placenta- und Tumorgewebe an sich gegen Trypsin sehr empfindlich sind, daß aber durch bestimmte Stoffe aus dem Serum dieser Schutz aufgehoben wird, läßt sich folgende Hypothese ableiten, die der oben beschriebenen (s. S. 11) diametral entgegengesetzt ist: Die Karzinomzellen werden durch ein antitryptisches Prinzip geschützt, das einer Fähigkeit der Dezidua zu vergleichen ist. Da die Fermente des Chorionepithels dieser Fähigkeit der Dezidua entgegenwirken, so ließe sich durch sie vielleicht der erwähnte Schutz der Krebszellen aufheben.

Nach der ersten Hypothese (s. S. 11) liegt also der gegen das Karzinom wirksame Faktor der Placenta in der Pars maternalis, nach der zweiten (s. S. 13) in der Pars fetalis. Daraus ergibt sich die Forderung, die Wirkung dieser beiden Komponenten der Placenta auf Tumoren getrennt zu untersuchen. —

Voraussetzung für beide Hypothesen ist allerdings, daß sowohl die proteolytischen Fermente des Chorionepithels und des Karzinoms als auch die antiproteolytischen Fähigkeiten der Dezidua und des Serums unspezifischer Natur sind, denn sonst wäre jede Beeinflussung des Tumors durch die betreffenden Faktoren der Placenta unmöglich.

Daß es sich jedoch nicht um spezifische Stoffe handelt, ist nach folgenden Feststellungen durchaus wahrscheinlich:

Da die Chorionzotten verschiedene Medien verflüssigen (*Caffier*, *Friedheim*), da ferner ihre gewebsauflösende Kraft nicht auf die Uterusschleimhaut beschränkt ist (Tubargravidität z. B.!), so ist eine Spezifität ihres Fermentes nicht anzunehmen.

Bestätigt wird diese Annahme durch die Untersuchungen *Rainer*i's, der mit Glycerin-Extrakten von Placenta arbeitete und fand, daß die Extrakte zwar nicht Eier-Eiweiß, wohl aber verschiedene andere Eiweiß-Körper, wie Fibrin und Serum-Albumin angriffen, also nicht spezifisch auf Placenta-Proteine eingestellt sein können. – *Maeda* gibt ebenfalls an, daß das Placenta-Trypsin Casein abbaut, d. h. also unspezifisch wirkt.

Zu einem etwas anderen Ergebnis kam allerdings *Arinstein*. Er stellte aus Placenta-Brei ein Autolysat und ein Pepton her und prüfte die tryptische Fähigkeit des Autolysats erstens gegenüber diesem Placenta-Pepton und zweitens gegenüber unspezifischem Witte-Pepton. Im ersten Falle war das Ferment bei pH 7—8 am wirksamsten, im zweiten bei pH 5—7. *Arinstein* schließt aus diesem Unterschied auf eine Spezifität des Fermentes; eine solche ist aber nur in Bezug auf das Optimum der Wirksamkeit erwiesen, während die Tatsache, daß auch unspezifische Eiweißkörper angegriffen werden, dadurch nicht widerlegt wird.

Von weit größerer Bedeutung für die Beurteilung der Frage nach der Unspezifität der Placenta-Fermente ist aber folgende Feststellung von *Abderhalden:*

> „Es konnte . . . . der Nachweis erbracht werden, daß aus frischen Placenten bereiteter Preßsaft Fermente enthält, die eine spezifische Einstellung auf Placenta-Proteine besitzen . . . Der Ferment-Komplex wurde durch Ausziehen von Trockenpreßsaft mittelst 87 %igen Glycerins abgetrennt und endlich durch Adsorption und Elution möglichst von Beimengungen befreit".

In der gleichen Arbeit setzt sich *Abderhalden* mit den Ergebnissen *Maeda*'s auseinander. Er bestreitet die Fähigkeit der Placenta-Fermente, Casein abzubauen. Die Ursache der positiven Befunde von *Maeda* führt *Abderhalden* auf Infektion oder auf das Vorhandensein von Fermenten, die der Placenta an sich fremd sind, zurück.

Zweifellos haben nun die Untersuchungen *Abderhalden*'s, der nicht mit Placenta-Brei arbeitet und sich auch nicht mit Glycerin-Auszügen aus diesem begnügt, sondern die Auszüge noch durch Adsorptions- und Elutionsverfahren reinigt und dabei auf peinlichste Asepsis achtet, eine größere Beweiskraft, als die Feststellungen derjenigen Autoren, die mit weniger genauen Methoden arbeiten. Es besteht aber die Möglichkeit, daß bei den komplizierten Reinigungsprozessen nicht alle Fermente der Placenta erfaßt wurden. *Abderhalden* selbst erwägt — allerdings bezüglich des Karzinom-Preßsaftes —, daß in den Preßsäften verschiedene Ferment-Komplexe enthalten sein können, und daß von diesen bei verschiedenen Untersuchungen nur einzelne in Erscheinung zu treten brauchten:

> „Es ist gut denkbar, daß in einem Fall ein Ferment-Komplex zur Wirkung kam, der nach seiner Wirkungsweise vielleicht auf den Einfluß von Erepsin zurückzuführen ist. Vielfach werden auch beide Ferment-Komplexe in wechselndem Ausmaße zur Wirkung gekommen sein".

Es ist durchaus vorstellbar, daß in den Versuchen von *Abderhalden*, in denen die Ansicht von der Spezifität des Placenta-Ferments wurzelt, nur ein Ferment-Komplex von vielen zum Ausdruck kam, und daß es sich bei den Ergebnissen von *Maeda* nicht um „sonstige, der Placenta an sich fremde Fermente" handelte, sondern um andere, der Placenta eigene Ferment-Komplexe.

Im übrigen befassen sich die Feststellungen *Abderhalden*'s nur mit Auszügen aus der gesamten Placenta, geben also keinen Aufschluß darüber, ob das Ferment der Chorionzotten spezifisch oder unspezifisch ist, und außerdem wurden nur reife Placenten verarbeitet (in der Arbeit ist nur von „normalen Placenten" die Rede), während das Chorionepithel nur in der jungen Placenta aktiv ist. —

Wenn man die proteolytischen Fermente des Zotten-Epithels für unspezifisch hält, so ist das von vornherein auch für das antitryptische Prinzip der Dezidua wahrscheinlich. Diese Annahme wird von *Gräfenberg* bestätigt:

> „Das Antienzym wirkt nicht spezifisch, es beeinflußt sowohl die proteolytische Wirkung der Leukozyten, als auch des Pankreassaftes, als auch der Chorionzotten".

Oppenheimer faßt das Ergebnis aller Untersuchungen über Antitrypsinwirkungen dahingehend zusammen, daß, wenn die Antitrypsine überhaupt einheitliche Stoffe sind, sie völlig unspezifisch sein müßten. — *Kirchheim* hält alle Antitrypsine für einheitlich, aber unspezifisch.

Daß bei dem proteolytischen Ferment des Karzinoms eine Spezifität vorliegt, ist unwahrscheinlich, da es auf das Eiweiß der verschiedenen Organe eine Wirkung ausübt (*Blumenthal*)., und

da diese der Trypsinwirkung gleicht. — *Neuberg* wies ebenfalls darauf hin, „daß die Tumoren das Phänomen der Heterolyse auch betr. Albumosen aus anderen Organen zeigen, daß dabei also die Organspezifität gänzlich fehlt".

Daß schließlich die antitryptischen Fähigkeiten des Krebskranken-Blutes nicht spezifisch sind, geht eindeutig daraus hervor, daß sie auch im Serum anderer Patienten nachzuweisen sind (*Brieger* und *Trebing*, *Raab*), und daß sie durch Eiweißkörper zu ersetzen sind (*Raab*).

Demnach scheint bei keinem der 4 erwähnten Stoffe eine Spezifität zu bestehen. Es wäre daher eine der Vorbedingungen für die oben angeführten Hypothesen (s. S. 11, Abs. 2) erfüllt. Es ist jedoch hervorzuheben, daß die wichtigste Voraussetzung für beide Hypothesen noch unbewiesen ist, nämlich die „gerichtete Beziehung" vom Ferment zum Substrat in vivo. Wenn auch die in vitro angestellten Beobachtungen wichtig sind, so könnte es sich dabei ebensogut um Nebenbefunde handeln, und es ist noch keineswegs gesagt, daß alle die erwähnten Fermente bezw. antitryptischen Prinzipien beim Tumor am Lebenden irgend eine Wirkung, sei es in hemmendem oder in förderndem Sinn, zeigen. Diese wichtige Frage kann nur durch das Tierexperiment entschieden werden. Vor allem ist dabei auf die Feststellung Wert zu legen, ob die betreffenden Substanzen auch eine Fernwirkung auf den Tumor zeigen. Nur das würde eine „gerichtete Beziehung" beweisen können. —

Hier muß auch noch erwähnt werden, daß einige Autoren (*Thies* u. a.) die Tumor-hemmenden Eigenschaften von Placenta-Extrakten im Sinne einer unspezifischen Reizkörpertherapie deuten (s. S. 20). — Durch die verschiedenen Bestandteile des Placenta-Gewebes soll es zu einer Aktivierung des hämopoetischen Apparates und des reticulo-endothelialen Systems kommen; die Folge davon soll dann eine erhöhte Abwehrkraft des Organismus gegen das Geschwulstwachstum sein. — *Thies* meint, daß sich derselbe Erfolg wie der durch Placenta-Extrakte erzielte auch mit irgendwelchen anderen nekrotischen Geweben erreichen ließe.

Diese Ansicht schließt die Annahme besonderer Krebs-feindlicher Stoffe im Mutterkuchen aus. Sollte es sich als richtig erweisen, so würde die Placenta für eine Krebs-Therapie nicht in Frage kommen, denn als Quelle unspezifischer Reizkörper könnten andere Organe, die leichter zu beschaffen sind, dienen, oder man könnte reine Eiweißstoffe, Lipoide u. dergl. nehmen. —

Die Auffassung, daß es sich bei der Behandlung mit Placenta-Stoffen nur um eine unspezifische Reizkörper-Therapie handelt, wird aber keineswegs von allen Seiten bestätigt. *Auler* z .B. hebt ausdrücklich hervor, daß bei der Suche nach Substanzen, die von den inaktivierenden Stoffen des Tumors nicht angegriffen werden

konnten, nur solche Körper diesen Anforderungen entsprachen, die aus der Placenta und aus der Nebennierenrinde isoliert wurden (s. S. 17). — Auch *Murphy* und *Sturm* berichten, daß in den Versuchsreihen, in denen sie anstatt ihrer Placenta-Extrakte Serum, Erythrozyten und verschiedene Proteinkörper verwandten, sich ein negatives Resultat zeigte (s. S. 22).

Zur endgültigen Klärung der Frage wird es wohl noch erforderlich sein, die Placenta in morphologischer und chemischer Hinsicht in einzelne Bestandteile zu zerlegen und deren Wirkung auf Tumoren mit dem Einfluß anderer Organextrakte, reiner Eiweißkörper, Lipoide usw. unter denselben Versuchsbedingungen zu vergleichen. —

Zusammengefaßt ergeben sich also folgende Möglichkeiten für den Einfluß von Placenta-Stoffen auf bösartige Geschwülste:

1. Eine allgemeine Veränderung im Organismus wie bei der Gravidität, wobei die Frage offen bleibt, ob Stoffwechselveränderungen oder andere Faktoren maßgebend sind.
2. Eine Wirkung der verschiedenen in der Placenta vorkommenden Stoffe (Cholin, Arginin usw.) oder der chemisch nicht nachweisbaren Wirkstoffe (Nekrone, Trephone, Organisatoren).
3. Eine Beeinflussung des Tumors im Sinne der Hormontherapie, und zwar entweder:
   a) durch spezifische Wirkung eines Hormons aus der Placentar-Substanz,
   oder b) durch spezifische Wirkung eines Hormons aus der Wharton'schen Sulze, die teilweise auch in der Placenta vorhanden ist (P-O-U-Theorie).
   oder c) durch allgemeine Umstellung des endokrinen Systems.
4. Organisationsvorgänge durch die Wirkung der Langhans-Zellen bezw. ihrer Fermente (Gerinnungen, Fibrinbildung, Reifung des embryonalen Bindegewebes).
5. Beeinflussung durch das proteolytische Ferment der Pars fetalis, im engeren Sinne des Chorionepithels, oder durch das antiproteolytische Prinzip der Pars maternalis, d. h. der Dezidua.
6. Eine Einwirkung auf die Geschwulst im Sinne einer unspezifischen Reizkörper-Therapie.

B) Experimentelle Grundlagen und therapeutische Versuche.

Eine Hemmung des Tumorwachstums durch Placenta-Extrakte wurde zuerst von *Auler* festgestellt.

Auler ging von dem Vorsatz aus, durch Injektion von Organextrakten den parenteralen Zuckerstoffwechsel zu beeinflussen. Dabei kam es aber darauf an, nur mit solchen Stoffen zu arbeiten,

die von den inaktivierenden Stoffen des Tumors nicht getroffen werden konnten. Deshalb wurde systematisch das Verhalten verschiedener Organextrakte in vitro untersucht. Dabei erwiesen sich als zweckmäßig nur ein aus der Placenta und mehrere aus der Nebennierenrinde isolierte Körper. Die Stoffe bewirkten im Tierversuch Rückbildung der Geschwülste per resorptionem.

Danach wurde diese Therapie unter gleichzeitigem Angebot eines Zuckerphosphat-Gemisches mit Erfolg beim Menschen durchgeführt. In einem Artikel aus dem Jahre 1931 führt *Auler* folgende Fälle an: Ein Uterus-Karzinom und zwei Magen-Karzinome, die seit 1 ½ Jahren recidivfrei waren, ein Gallenblasen-Karzinom, sowie ein Ösophagus-Karzinom, die damals seit 2 Monaten symptomfrei geblieben waren. —

Ausgehend von der Ähnlichkeit des malignen Tumors mit der Placenta (vergl. S. 7) prüften *Blumenthal* und *Auler* das Verhalten der Placenta im heterologen Milieu. Sie untersuchten, „welche morphologischen Veränderungen in der Placenta der Ratte gefunden werden, wenn sie für längere Zeit in die Bauchhöhle einer tumorkranken Maus implantiert wird".

Der Uterus der graviden Ratte wurde entfernt, der Embryo von der Placenta getrennt. Diese wurde sodann völlig isoliert, in Kochsalzlösung gewaschen und sowohl tumorfreien als auch kranken Mäusen in die Bauchhöhle implantiert. Des Verhalten der Tumoren war folgendermaßen:

> „Die Tumor-Mäuse zeigten nach 5 Tagen eine Verkleinerung der Geschwulst. Die Tumoren stellten bis zum 10. Tage nach der Operation das Wachstum völlig ein. Tumoren, welche bei der Operation noch nicht die Größe einer Bohne erreicht hatten, bildeten sich per resorptionem zurück. Tumoren, welche bei der Operation die Größe einer Bohne überschritten hatten, zeigten erneut intensives Wachstum".

Als nach 14 Tagen die Placenten wieder entfernt wurden, waren einzelne bis zu dreifacher Größe des implantierten Gewebes gewachsen. Die Farbe war bei allen markig weiß wie bei Tumoren. Histologisch ließen sich teilweise starke atypische Wucherungen feststellen. Da die Pars maternalis sehr rasch der Nekrose anheimfiel, liegt die Annahme nahe, daß diese Wucherungen von der Pars fetalis ausgingen.

Das embryonale Bindegewebe zeigte in der Nähe der Langhans-Zellen Reifungsvorgänge, während es dort, wo diese Zellen nicht nachzuweisen waren, „sehr üppig wucherte wie ein primitives Sarkom ohne Reifungsvorgänge und ohne Bildung von Zwischensubstanz." Die Autoren neigen daher dazu, den Langhans-Zellen eine wichtige Rolle bei der Beeinflussung von Tumoren durch Placenta zuzuweisen. Die physiologischen Organisationsvorgänge in der Placenta (z. B. die Gerinnungsprozesse und die Bildung von Pla-

centafibrin) sollen in ihrer Wirkung auf Tumorgewebe gleichzusetzen sein den experimentell hervorgerufenen Reizzuständen des Mesenchyms (z. B. Provokation von Bindegewebe durch Kieselgurzusatz). —

Was das Verhalten der Tumoren nach der Placentaübertragung anbetrifft, so hat es den Anschein, als ob nur Geschwülste jüngeren Datums durch die Transplantation zu beeinflussen wären. Demnach scheint die transplantierte Placenta nicht so wirksam zu sein wie ihre Extrakte, was mit anderen Beobachtungen übereinstimmt (vergl. S. 23).

Seit der therapeutischen Verwendung der Placenta durch *Auler* ist deren therapeutische Wirkung wiederholt geprüft worden.

Fellner, der wirksame Stoffe aus der Placenta, den Ovarien, den Eihäuten, aber auch aus den Hoden extrahiert hatte und sie alle als „feminines Sexuallipoid" zusammenfaßte, untersuchte die Schutzwirkung dieses Lipoids gegen Karzinom-Wachstum. Er fand eine deutliche Hemmung. Als Beispiele werden unter anderem folgende Versuche angegeben:

8 Mäusen wurde ein Karzinom implantiert, das sonst zu 100 % angeht; darauf wurde täglich injiziert, und zwar von $^1/_{50}$ des Lipoid-Gehalts einer Placenta steigend auf $^1/_{30}$. Die Tiere starben im Verlauf von 14 Tagen nach der Tumorimpfung. Bei der Sektion zeigte sich das Karzinom bei 5 Mäusen als garnicht, bei 3 nur als ganz wenig angegangen. — In einer anderen Gruppe erhielten 5 Mäuse nach Karzinom-Übertragung Injektionen von $^1/_{103}$ Lipoid-Gehalt einer Placenta steigend auf $^1/_{10}$. Die Tiere starben innerhalb 3 Wochen, 3 wiesen keinen Tumor auf, 2 nur einen ganz kleinen. — Im ganzen wurden 320 Mäuse behandelt.

Da die Versuche mit Mäusen gemacht wurden, so stieß die Applikation des schwer resorbierbaren Lipoids auf große Schwierigkeiten, weil wegen der sich bildenden Infiltrate schon nach 5 Injektionen ein weiteres Einspritzen unmöglich war. Außerdem konnten die Tumoren nur über kurze Zeit beobachtet werden, da die Tiere bald starben. Die Angaben *Fellner*'s beschränken sich daher zumeist auf das Angehen der Geschwülste. —

Eine Hemmung des malignen Wachstums stellte *Fellner* auch nach Transplantationen von Placenta fest. Die Wirkung soll in einer Resorption des Transplantates, und zwar vor allem des in diesem enthaltenen femininen Sexuallipoids zu suchen sein. Nach vollendeter Aufsaugung des Placenta-Stückes hörte der Schutz gegen das Tumor-Wachstum auf, welches dann sogar noch rascher erfolgte. —

Von den Ergebnissen *Fellner*'s ist unter anderem die Tatsache von Bedeutung, daß die wirksame Substanz nicht ein der Placenta eigentümlicher Stoff sein soll. *Fellner* sieht sie vielmehr in dem

Sexuallipoid, also auch in Extrakten aus Ovar, Hoden und eventuell auch Thymus. Danach wäre es natürlich völlig ausgeschlossen, daß irgendwelche spezifischen Placentabestandteile, z. B. die Langhans-Zellen, das Chorionepithel, die Dezidua und dergl. eine wesentliche Rolle bei der Beeinflussung des Tumor-Wachstums spielen. — Aber selbst die Wirkung des Sexual-Lipoids soll keine ganz spezifische sein, denn *Fellner* fand, daß andere Lipoide, wie z. B. Cholesterin, einen ähnlichen, wenn auch schwächeren Effekt hatten. Er nimmt daher an, daß die hemmende Eigenschaft einer ganzen Gruppe von Lipoiden zukommt, die einander verwandt sein sollen.

Thies hält die von *Fellner* beschriebenen Wirkungen daher auch für gänzlich unspezifisch:

> „Diese Versuche haben dieselbe Bedeutung wie die Transplantation von nekrotischem Gewebe von irgendwelchem lebenden Gewebe. Diese Überpflanzung bezweckt m. E. nicht eine spezifische, wohl aber eine unspezifische Beeinflussung des Karzinoms, wie wir sie durch jeden immunisatorischen Prozeß entstehen sehen, und zwar hauptsächlich über das hämatopoetische System, durch Bildung weißer Blutkörperchen und Mobilisierung aller möglichen Bindegewebszellen".

Fellner's Versuche lassen also wohl Krebs-feindliche Stoffe in der Placenta vermuten, sie schließen aber die Möglichkeit nicht aus, daß es sich bei dem günstigen Effekt dieser Stoffe nur um eine unspezifische Reizkörper-Therapie handelt.

Murphy und *Sturm* haben die Beeinflussung des Tumor-Wachstums durch Placenta in mehreren Versuchsreihen untersucht und sie außerdem noch mit der Wirkung von Embryonalhaut verglichen.

Die dabei verwendeten Extrakte wurden folgendermaßen hergestellt: Das fein zerkleinerte Material wurde über Schwefeldämpfen im Vacuum getrocknet und bis zur völligen Austrocknung im Kühlraum aufbewahrt, dann mit Wasser (1 ccm auf 1 g) versetzt und das Ganze zentrifugiert. Der dabei gewonnene wässrige Extrakt wurde verwandt.

Murphy und *Sturm* fanden zunächst eine deutliche Hemmwirkung von Extrakten aus Embryonalhaut und getrockneter Placenta auf das Karzinom Nr. 63, vermißten diese Wirkung aber beim Sarkom Nr. 180 der Maus. Des weiteren werden folgende Versuchsreihen veröffentlicht:

A) Wirkung der Extrakte auf lokale Rezidive nach operativer Entfernung des Tumors:

Verwendet wurden Mäuse mit spontanen Mammakarzinomen. Der Tumor wurde radikal entfernt und das Operationsgebiet mit dem Placentaextrakt bezw. Embryonalhautextrakt gewaschen. Nach Vernähung der Wunde wurden 0,05 bis 0,2 ccm Tumorextrakt in das Gebiet injiziert. — Ergebnis: Bei den Kontrolltieren entstanden Rezidive in 47,9 %, bei den mit Embryonalhaut behandelten Mäusen in 25,9 %, bei den mit Placenta behandelten nur in 6 %. —

B) Einfluß der Extrakte auf die Entwicklung von Selbstimpfungen mit Teilen eines Spontan-Tumors:

Von dem entfernten primären Mamma-Karzinom wurden zwei Stücke herausgeschnitten, das eine in einen der Extrakte, das andere in Ringerlösung getaucht, und dann beide Stücke in je eine Seite des Tieres eingepflanzt. — Ergebnis: Die mit Embryonalhaut behandelten Transplantate gingen an in 63,1 % (gegen 89,1 % auf der nicht behandelten Kontrollseite); die mit Placentaextrakt behandelten Transplantate in 32,3 % (gegen 81,5 % auf der Kontrollseite). Bei den Totalkontrollen, von denen keine Seite mit Extrakt behandelt wurde, gingen die Transplantate in ca. 96 % an. —

C) Fernwirkung der Extrakte auf die Entwicklung von Spontantumoren:

Die Mäuse mit Mamma-Karzinomen erhielten wöchentlich eine intraperitoneale Injektion der Extrakte, im ganzen 6—15 Injektionen. Hierbei zeigten sich die Wirkungen von Plazenta und Embryonalhaut ungefähr gleich: Völlige Hemmung in 21,3 % durch Placenta, in 23,9 % durch Embryonalhaut; starke, aber nicht totale Hemmung durch Placenta in 26,7 %, durch Haut in 14,9 %. — Ein spontaner Rückgang ist bei diesen Tumoren mit ziemlicher Sicherheit auszuschließen; er findet nach *Haaland* nur in 1,1 % statt.

D) Beeinflussung des Auftretens neuer Spontantumoren nach primären Mamma-Karzinomen:

Von Mäusestämmen, die im Durchschnitt zu 37,5 % multiple Krebse zeigten, wurde ein Teil mit 6—15 wöchentlichen intraperitonealen Injektionen von Placenta-, ein anderer Teil mit ebensolchen Injektionen von Embryonalhautextrakten behandelt. — Ergebnis: Durch Placentaextrakt-Injektionen ließ sich der Prozentsatz auf 0 herabdrücken, durch Hautextrakt nur auf 2,4. —

Für die Beurteilung des Einflusses von Placenta-Stoffen sind von den Angaben *Murphy*'s und *Sturm*'s folgende Feststellungen besonders wichtig:

1. Frisches Material erwies sich bei den Versuchen als inaktiv (im Gegensatz zu den Erfahrungen *Magian*'s, vergl. S. 24).

2. Die hemmende Wirkung der Placenta trat immer erst im zweiten Drittel der Gravidität ein, sie war am stärksten im letzten Drittel und hörte zwei oder drei Tage vor dem Geburtstermin wieder auf.

3. Die Wirksamkeit der Organextrakte war nicht auf dieselbe Tierart beschränkt, sondern es zeigte sich auch ein hemmender Einfluß bei Verwendung von Material nicht homologer Tiere.

4. Andererseits kann man auf eine Spezifität der wirksamen Faktoren schließen auf Grund folgender Punkte:

a) Unwirksamkeit der Extrakte gegenüber Sarkomen.

b) Negativer Ausfall bei ähnlichen Versuchen, bei denen aber andere Extrakte verwendet wurden (z. B. Serum, Erythrozyten, verschiedene Proteinkörper).

5. Histologisch zeigten sich in den zurückgehenden Tumoren keine Kerndestruktionen, sondern Differenzierungen der Zellen mit Aufhören ihrer Wachstumstendenz. Diese Tatsache legt den Schluß nahe, die wirksamen Stoffe in Beziehung zu setzen zu den embryonalen Wirkstoffen (vergl. S. 3).

Bei den Versuchen *van der Schueren*'s wurde als Tumor das Brown-Pearce-Karzinom gewählt. Dieses ist äußerst maligne, wenn es in die Testes eingeimpft wird, während es in der Haut häufig nach einer Periode aktiven Wachstums zurückgeht.

Der Extrakt aus der Placenta wurde auf die von *Murphy* und *Sturm* beschriebene Weise (s. S. 20) hergestellt. Die Placenta stammte von einem späten Termin. In einigen Fällen wurde der Extrakt auf 48 ° erhitzt, was seine Aktivität in keiner Weise veränderte. —

Es wurden von den Zellen des Brown-Pearce-Karzinoms Suspensionen in Ringerlösung hergestellt, von denen ein Teil mit Placenta-Extrakt, ein anderer mit verdünntem Placenta-Extrakt (1 : 10), ein dritter mit reiner Ringerlösung versetzt wurde.

In der ersten Versuchsgruppe wurden die Suspensionen intrakutan in die Flanken desselben Kaninchens injiziert. Hierbei hatte unverdünnter Placenta-Extrakt eine deutliche Wirkung, indem er das Angehen der Impfungen in 75 % verhinderte. Nach 10 maliger Verdünnung zeigte er sich viel weniger wirksam, aber immer noch wirksamer als Ringerlösung. — Übersicht: Die in den Suspensionen enthaltenen Tumorzellen gingen an nach Zusatz von:

1. Ringerlösung in 81,5 %,
2. unverdünntem Placenta-Extrakt in 25,0 %
3. verdünntem Placenta-Extrakt in 42,8 %.

Mit einem auf andere Weise hergestellten Placenta-Extrakt wurde dieser Versuch bei 6 Tieren wiederholt. In diesem Fall entwickelten sich äußere Tumoren bei keinem Tier, aber bei der Sektion zeigten die vier nicht behandelten Kontrolltiere ausgedehnte innere Metastasen, während die Versuchstiere sich völlig frei von Tumoren erwiesen.

In einer weiteren Versuchsgruppe wurden die Suspensionen in die Testes anstatt in die Haut injiziert. Danach entwickelten sich in allen Fällen Tumoren, gleichgültig, ob die Suspensionen neben Tumorzellen Placenta-Extrakt (6 Versuchstiere) oder Ringerlösung (4 Tiere) enthielten. —

Die Ergebnisse *van der Schueren*'s sind im wesentlichen eine Bestätigung der Resultate von *Murphy* und *Sturm*. Wichtig ist

die Feststellung, daß Erhitzung auf 48 ° die Aktivität des Extraktes nicht beeinträchtigt. Der wirksame Faktor muß also nicht nur gegen Austrocknung, sondern auch bis zu einem gewissen Grade gegen Erhitzung resistent sein. — Die Tatsache, daß der Placenta-Extrakt bei Injektionen der Krebszellen in die Testes ohne Einfluß war, legt den Schluß nahe, daß bei besonders starker Malignität des Tumors der Extrakt nicht intensiv genug wirkt. —

Magian betreibt eine Therapie beim Menschen in Form von Injektionen frischer menschlicher Placenten und Ovarien in Verbindung mit Serum-Therapie (Krebskrankenserum und in septischen Fällen Anti-Streptokokken-Serum) und mit wiederholten Bluttransfusionen. —

Nach *Magian* verbessert diese Behandlung die Heilungsaussichten im ganzen um 25 %. Von 250 ziemlich früh zur Behandlung gekommenen Fällen sollen 75 % geheilt sein (d. h. mindestens 5 Monate rezidivfrei geblieben sein). Am wirksamsten erwies sich die beim Kaiserschnitt gewonnene Placenta. Die Präparate werden auf folgende Weise hergestellt: Eihäute und Nabelschnur werden von der Placenta entfernt. Dann wird sie fein gehackt und mit Glycerin in eine Salzlösung gebracht. Die Lösung wird ausgequetscht und unter Druck durch Filterkerzen gepreßt. Die auf Eis aufgehobene Lösung hält sich ca. 1 Woche. — *Magian* hatte auch gute Erfolge mit frischer Placenta, die er ohne jede Vorbereitung nach Exstirpation des Tumors in die Operationswunde für 2—3 Tage einnähte. Er gab diese Methode aber auf zu Gunsten der intramuskulären Injektion des Placenta-Extraktes. Die Behandlung muß einige Monate lang durchgeführt werden.

Nach direkter Injektion des Extraktes sah *Magian* Rückbildung des Tumors in der unmittelbaren Nachbarschaft, und ein „Fußball"-großes Sarkom verminderte sich in 6 Wochen bis zu Apfelsinengröße.

Die Wirksamkeit des Extraktes soll auf gewisse Elemente zurückzuführen sein, „die eine intensiv zerstörende Tendenz gegenüber Krebszellen und verschiedenen normalen Geweben haben". Diese soll zusammenhängen mit den Kräften, welche bei der Verankerung der Placenta im Uterus aktiv sind, und die schon der junge Trophoblast entfaltet. Damit ist aber nicht die Tatsache in Einklang zu bringen, daß sich am wirksamsten die durch Kaiserschnitt gewonnene Placenta zeigte, die ja immer fast ganz reif ist, deren Verankerung im Uterus längst beendet ist, und die daher keinerlei aggressive Kräfte mehr zeigt. Außerdem sind in dem Extrakt Bestandteile der mütterlichen Placenta enthalten, und die Wirkung könnte ebenso gut auf diese zurückzuführen sein. —

Magian führt weiter zum Vergleich die Faktoren an, die an der „placentaren Schranke" einer Infektion des Kindes vom mütterlichen Blute her wehren, und die er zu der inneren Sekretion in

Beziehung bringt. Aber auch diese Kräfte sind hauptsächlich in der ersten Graviditätshälfte wirksam, so kann z. B. die Lues erst nach dem 4. Monat auf das Kind übergehen. Diese Tatsache hängt vielleicht mit dem Schwinden der Langhans-Zellen nach dem 4. Monat zusammen und braucht daher keineswegs durch die innere Sekretion bedingt zu sein. —

Für die Wirksamkeit einer Therapie mit Placenta-Stoffen sind die Veröffentlichungen *Magian*'s nicht beweisend. Es ist zwar von einigen Fällen die Rede, die nur mit Injektionen behandelt wurden, bei denen es aber auch offen bleibt, ob die Placenta- oder die Ovar-Extrakte wirksam waren. Die meisten Patienten jedoch wurden mit chirurgischen und strahlentherapeutischen Methoden, mit Seris und Bluttransfusionen zugleich behandelt. Wenn man dabei noch bedenkt, daß bei den angegebenen 250 Fällen, die in frühen Stadien zur Behandlung kamen, vielleicht schon die Operation allein ausgereicht hätte, so sind diese Angaben für die Bedeutung der Placenta als wirksamen Faktors ohne jeden Wert. Es fehlen weiterhin irgendwelche Kontrollen, da, wie ausdrücklich betont wird, keine Tierversuche gemacht wurden.

Wichtig für die Beurteilung der Placentawirkung auf Tumoren sind daher von der Veröffentlichung *Magian*'s nur folgende Punkte:

1. Die Feststellung, daß im Gegensatz zu den Versuchen von *Murphy* und *Sturm* und von *van der Schueren* der Extrakt aus frischer Placenta und nicht aus getrockneter hergestellt wurde, und daß er auch nur in möglichst frischem Zustande wirksam war. Das ließe eventuell auf das Vorhandensein empfindlicher Fermente schließen, während sich bei den Experimenten von *Murphy* und anderen Autoren frisches Material gerade als unwirksam erwies.

2. Die Angabe, daß die durch Kaiserschnitt gewonnene, also die reife und besonders frische Placenta am wirksamsten ist.

3. Die Angabe einer Abnahme des Tumors in der Nachbarschaft des injizierten Extraktes nach Injektionen von Placenta-Extrakt direkt in die Geschwulst. Da diese Wirkung aber auf der Auflösung der Tumorzellen, welche unmittelbar von dem Extrakt getroffen wurden — vielleicht vermittels eines proteolytischen Fermentes — beruhen kann, so beweist sie noch nichts von einer Fernwirkung des Extraktes, die für vorgeschrittene Fälle unbedingt gefordert werden muß. —

Baroni und *Comsia* versuchten, Ratten durch Gewebsimpfungen aus verschiedenen Organen gegen Tumoren zu immunisieren.

Ausgehend von der beobachteten Hemmung der Tumoren in der Gravidität, machten sie auch Immunisierungsversuche mit Placenta und Embryonalgewebe.

Die 10 Ratten (6—7 Wochen alt) der ersten Serie wurden zunächst mit einer Mischung von Placenta und homologem Embryonalgewebe geimpft, 10 Tage später wurde die eine Hälfte nur mit

Placenta, die andere nur mit Embryonalstücken nachgeimpft. Eine Woche später erfolgte bei allen Tieren die Übertragung des Jensen-Sarkoms. — Ergebnis: Bei den mit Embryonalgewebe nachgeimpften Tieren trat eine rapide Entwicklung der Tumoren zu 100 % ein, bei den mit Placenta nachbehandelten Ratten gingen die Tumoren nur in 40 % an.

In der zweiten Serie wurden nur ausgewachsene männliche Tiere verwendet, um eine etwaige hormonale Reaktion zu vermeiden. Die Gruppe A bestand aus 12 Ratten, die 2 subkutane Embryonal-Gewebsimpfungen in einem 10 tägigen Intervall erhielten. Die 12 Tiere der Gruppe B wurden auf gleiche Weise mit Placenta-Impfungen versehen. A und B erhielten nach 8 Tagen die Impfung mit dem Jensen-Sarkom, mit dem zur gleichen Zeit 10 Kontrolltiere geimpft wurden. In der Gruppe C bekamen 7 Tiere die Sarkom-Impfung zugleich mit der Placenta-Impfung, 7 andere zugleich mit der Embryonal-Gewebsimpfung. — Ergebnis: Die besten Erfolge zeigte hier Gruppe A, in der gar keine Tumoren angingen. In der Gruppe B gingen sie nur zu 41 % nicht an. Gruppe C entwickelte Sarkome zu 100 % und zwar größere als die Kontrollen. —

Aus diesen Ergebnissen schließen *Baroni* und *Comsia*, daß es sich hier um einen Immunisierungsvorgang handelt, weil nämlich vorherige Impfung das Wachstum der Tumoren hemmt, gleichzeitige aber fördert. —

Wie oben erwähnt (S. 4), soll das P-O-U-Hormon nach *Ishihara* die Eigenschaft haben, Krebszellen zu zerstören. *Ishihara* gibt über seine Krebsbehandlung u. a. folgendes an:

> „Wenn man den Uteruskarzinom-Kranken das Dekokt von 0,25 g oder 0,3 g getrockneter menschlicher Nabelschnur oder die wässrige Lösung von 0,02—0,05 g reinen P-O-U-Hormons an jedem Tage gibt, wird das Karzinomgewebe nach 4 Tagen bis 6 Monaten verschwinden. Histologisch wird das Krebsgewebe von Bindegewebe eingeschnürt, und die Karzinomzellen verschwinden allmählich".

Perorale Anwendung des Hormons soll beim Gesunden keine Symptome hervorrufen. Bei Frauen mit Uterus-Karzinom dagegen sollen Erscheinungen auftreten wie in frühen Graviditätsstadien, z. B. Erbrechen, Ödeme, Albuminurie usw. *Ishihara* führt das auf die Auflösung der Krebszellen durch das P-O-U zurück, deren Zerfallsprodukte ähnlich wirken sollen, wie diejenigen der Dezidua, welche in der Gravidität von dem Hormon aufgelöst wird. Die Blutsenkung wird durch die Behandlung anfangs sehr beschleunigt, wird aber mit zunehmender Heilung immer mehr normal. Die Resultate sollen ausgezeichnet sein (der Autor bezeichnet sie in seinen Angaben als „wonderful"). Sie stützen sich erstens auf Tierexperimente: Ratten mit Impfkarzinomen wurde P-O-U injiziert, die Tumoren wurden schnell kleiner, wuchsen aber wieder,

wenn man vor ihrem völligen Verschwindnen mit den Injektionen aufhörte. — Als zweiter Beweis werden Ergebnisse der P-O-U-Therapie beim Menschen angeführt:

> „Ich habe großen Erfolg gehabt, indem ich mehr als 40 Fälle von Uterus-Karzinom heilte; z. B. verschwand ein Cervix-Tumor, ca. 2 mal 1,2 cm, vollständig in 4 Tagen" (*Ishihara*).

Es sollen also die Erscheinungen der Menstruation, der Gravidität und der Geburt, sowie die Ursache der Krebsentwicklung mit der P-O-U-Therapie zu erklären sein. Die Anschauung würde demnach in den Rahmen der Theorien passen, die eine Hemmung des Tumorwachstums durch die Gravidität annehmen (*Uhlenhuth, Mischtschenko, Emge* u. a.). Da die Beobachtungen nur an Uterus-Karzinomen gemacht wurden, könnte hierfür auch die Theorie *G. A. Wagner*'s zutreffen, daß im allgemeinen die Gravidität das Tumorwachstum beschleunigt, mit Ausnahme der Genital-Tumoren, die durch sie gehemmt werden. — Als theoretsichen Beweis für die Richtigkeit seiner Anschauung führt *Ishihara* den positiven Ausfall der *Aschheim-Zondek*'schen Reaktion bei Krebskranken an. Das trifft wohl für Genital-Tumoren zu, ist aber bei Extragenital-Tumoren nach *de Fermo* nur zu 20 % der Fall. Aber selbst, wenn die *Aschheim-Zondek*'sche Reaktion beim Vorliegen eines Tumors immer positiv wäre, so spräche das dafür, daß gewisse Übereinstimmungen zwischen den endokrinen Verhältnissen bei Graviden und bei Krebskranken bestehen. Eine solche Übereinstimmung wird aber gerade in Bezug auf das P-O-U von *Ishihara* geleugnet, denn in der Gravidität soll dieses Hormon reichlich gebildet werden, beim Tumor-Kranken dagegen soll es fehlen.

Ishihara spricht ferner von einer Ähnlichkeit der Dezidua-Zelle mit der Krebszelle, da diese nach der Theorie von *E. Davis* u. a. an die embryonale Zelle erinnere, und er begründet damit die Tatsache, daß sowohl die Dezidua-, als auch die Karzinomzellen von dem P-O-U zerstört werden. Es fehlt aber der Nachweis, was die Dezidua-Zelle mit der embryonalen Zelle zu tun hat. — Da das P-O-U auch vom Corpus luteum gebildet wird, so müßte dieses eine Tumor-hemmende Wirkung haben, sein Ausfall müßte dagegen fördernd wirken. Diese Ansicht stimmt allerdings mit vielen Beobachtungen überein. So bestand nach *Thornwell-Witherspoon* in 150 untersuchten Fällen eine Beziehung zwischen dem Fehlen von Corpora lutea einerseits und dem Auftreten von Endometritis hyperplastica und Fibromen andererseits. Nach *Popova* können bei Mäusen mit Teerkrebsen die Corpora lutea ganz fehlen, was bei mit Teer behandelten krebsfesten Stämmen niemals der Fall ist. Wenn jedoch sich das Karzinom besonders beim Verschwinden der P-O-U-Wirkung entwickeln soll, so müßte die Kastration immer einen fördernden Einfluß auf das Tumor-Wachstum haben, was keineswegs immer beobachtet wird. Im übrigen sah *Alamanni* sogar eine Abnahme der Malignität in der Menopause, wenn der Tumor schon vorher bestanden hatte. —

Der Erfolg der P-O-U-Therapie, wie ihn *Ishihara* selbst angibt, wird durchaus nicht von allen Seiten bestätigt. *Ko Sei Fu* berichtet darüber folgendermaßen:

> „Seit *Ishihara* in der Wharton'schen Sulze ein Hormon fand und über dasselbe unter der Benennung P-O-U-Hormon als sehr erfolgreich gegen Karzinom und Erosion der Portio vaginalis berichtete, gehen die Berichte über die Heilerfolge mit demselben sehr auseinander. Der Verfasser prüfte es in drei Fällen von inoperablem Uteruskarzinom und in 6 Fällen von Erosion der Portio vaginalis, muß aber leider annehmen, daß es in diesen Fällen nahezu erfolglos war".

C) Besondere Schwierigkeiten und Fehlerquellen.

In allen hier beschriebenen Versuchen wurden, sofern es sich nicht um die Anwendung von Hormonen handelte, Extrakte bezw. Transplantate der gesamten Placenta benutzt. Diese ist aber als uneinheitlich anzusehen und zwar sowohl in anatomischer als auch chemischer Hinsicht. Anatomisch ist die Uneinheitlichkeit dadurch gegeben, daß mütterliche und fetale Bestandteile zusammen in der Placenta vorhanden sind; chemisch besteht ein Antagonismus z. B. zwischen proteolytischer Wirkung des Chorionepithels einerseits und antitryptischem Effekt der Dezidua andererseits (wenigstens bei der jungen Placenta).

Es müssen also in den Totalextrakten Stoffe vorhanden sein, die sich gegenseitig störend beeinflussen. Vielleicht beruht die bessere Wirkung der Placenta nach Trocknung und Pulverisierung (*Murphy* und *Sturm, van der Schueren;* vergl. S. 21, 22) auf der Ausschaltung eines dieser Antagonisten. So sind z. B. die proteolytischen Fermente gegen äußere Einflüsse, wie Erhitzung auf 70 °, Oxydation, Ultraviolettbestrahlung usw., sehr empfindlich (*Reding*).

Es ergibt sich daraus die Forderung, die Bestandteile der Placenta in ihrer Wirkung getrennt zu untersuchen. Das wäre zunächst möglich durch eine rein mechanische Trennung der Pars maternalis von der Pars fetalis. Es ließe sich dann feststellen, ob wirklich der eine Teil das Tumorwachstum günstig, der andere es ungünstig beeinflußt. Ferner könnte man versuchen, auf chemischem Wege einen der Faktoren auszuschalten. Hierzu würden z. B. Ultraviolettbestrahlungen des Totalextraktes und Erhitzung auf 70 ° dienen. Auch wäre daran zu denken, durch Zusatz unspezifischer Eiweißkörper das proteolytische Ferment abzubinden und dann die ungestörte Wirkung des antitryptischen Prinzips zu beobachten.

Es ist allerdings noch keineswegs bewiesen, daß die Eiweißspaltenden Kräfte bezw. deren Antagonisten überhaupt einen Einfluß auf das Karzinom haben. Aber selbst, wenn sich diese Ver-

mutung als falsch erweist, so müßte eine getrennte Untersuchung der Bestandteile dennoch zu einer besseren Beurteilung der Placentawirkung auf Tumoren beitragen können. Denn wenn man anstatt der tryptischen bezw. antitryptischen Faktoren irgendwelche andere Stoffe als Substrat der Wirksamkeit ansieht (Nekrone, Trephone, Organisatoren; vergl. S. 3), so ist anzunehmen, daß diese Stoffe sich auch nicht in der ganzen Placenta gleichmäßig verteilt finden. Die embryonalen Wirkstoffe z. B. werden sich wahrscheinlich hauptsächlich in der Pars fetalis finden.

Die Anwendung von Totalextrakten hat folgende Nachteile:

1. Es können die wirksamen Stoffe in der Placenta, wie sie auch beschaffen sein mögen, nicht in konzentrierter Form appliziert werden, weil in den Extrakten gleichzeitig immer eine Reihe unwirksamer Faktoren enthalten sind.

2. Außer diesen unwirksamen Elementen sind sicher noch Stoffe vorhanden, die störend wirken und die Beurteilung des Effektes beeinträchtigen. —

Als weitere Schwierigkeiten, mit denen man bei der experimentellen Untersuchung von Placenta-Extrakten bezüglich ihrer biologischen und chemischen Wirkungsweise rechnen muß, seien folgende erwähnt: erstens die Verschiedenheit der Placentation bei den einzelnen Tierarten und zweitens die Abhängigkeit der Placentarfunktion vom Alter der Gravidität.

Was die Placentation anbetrifft, so bestehen die Hauptdifferenzen in der verschieden starken Durchdringung des mütterlichen Gewebes (d. h. der Dezidua) durch das fetale (d. h. durch die Zotten). Die primitivste Gruppe unter den Choriaten stellen in dieser Hinsicht Schwein, Pferd, Tylopoden, Edentaten und Halbaffen dar. Hier bleibt die Uterus-Schleimhaut völlig intakt, sie ist eine „nondecidua", die Placenta ist als „epitheliochorialis" zu bezeichnen und außerdem als „diffusa", weil es keine Differenzierung zwischen Chorion laeve und Chorion frondosum gibt. Eine Stufe höher stehen die Wiederkäuer, die zwar auch noch „Nondeciduata" sind, bei denen aber das Epithel der Uterusmucosa von den Chorionzotten zerstört wird (Placenta syndesmo-chorialis). Den Nondeciduaten stehen die Deciduaten gegenüber, deren Uterusschleimhaut soweit umgebildet wird, daß sie post partum als Pars fetalis placentae ausgestoßen wird. Zu dieser Gruppe gehören die Raubtiere mit einer Placenta „endotheliochorialis" und auf der höchsten Stufe der Entwicklung die Insektenfresser, die Fledermaus, ein Teil der Nagetiere, die echten Affen und der Mensch mit der Placenta „haemochorialis".

Es ist gut denkbar, daß bei solchen Unterschieden, gerade in der Durchdringung von mütterlichen und kindlichen Bestandteilen, auch eine große Verschiedenheit in der biologischen und chemischen Reaktionsfähigkeit der einzelnen Placenten bezw. ihrer

Bestandteile besteht. In einer Pars fetalis, deren Zotten die mütterlichen Gefäße zu eröffnen vermögen, sind vielleicht ganz andere Kräfte enthalten, als in einem Chorionepithel, das lediglich das Epithel der Mucosa zerstört. Es kann daher besonders bei getrennten Untersuchungen von Pars fetalis und maternalis nicht gleichgültig sein, von welchem Tier die Placenta stammt, bezw. ob sie von einem Tier oder vom Menschen genommen ist. —

Auf den Einfluß des Alters der Placenta weist *A. Mayer* wie folgt hin:

> „An der Placenta lassen sich in morphologischer, chemischer und hormonaler Richtung gewisse Reifungserscheinungen resp. Altersveränderungen feststellen. Untersuchungen der Placenta auf ihr biologisches und chemisches Verhalten müssen daher auf das Alter der Schwangerschaft Rücksicht nehmen. — Der Aufbau der Plazenta scheint im 7.—8. Monat seinen Höhepunkt zu erreichen. Um diese Zeit erfährt die chemische Zusammensetzung eine gewisse Änderung; Bis dahin z. B. Anstieg des an sich schon hohen Kalkgehaltes, dann fallende Tendenz. Gegen Ende der Schwangerschaft Abnahme des an sich sehr starken Arginin-Gehaltes und Auftreten eines sehr hohen Cholin-Gehaltes".

Die anatomischen Veränderungen, die in der reifenden Placenta vor sich gehen, bestehen vor allem in Degenerationsprozessen. Diese beginnen mit der Rückbildung der Langhans-Schicht, ergreifen im 7. und 8. Monat auch das Synzytium und manifestieren sich unter anderem in der Fibrin-Bildung. Hier sei auch noch einmal die Tatsache erwähnt, daß die aggressive Fähigkeit des Chorionepithels mit Bildung proteolytischer Fermente am stärksten während der ersten Graviditätsmonate ist, während sie nach vollendeter Reifung völlig zu fehlen scheint. —

Alle diese Veränderungen sind sicher für die Wirkung des Organs auf Tumoren nicht belanglos. Man mag die verschiedensten Prinzipien für eine solche Wirkung verantwortlich machen, bei allen aber wird man mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß sie in Placenten von verschiedenem Alter auch in ungleichem Maße vorhanden sind. —

Aus den Schwierigkeiten und Fehlerquellen der oben angeführten Untersuchungen ergibt sich also folgender Ausblick für weitere Experimente:

1. Die Placenta muß in anatomischer und chemischer Hinsicht in einzelne Bestandteile zerlegt werden, deren Einfluß auf Tumoren getrennt zu prüfen ist.

2. Auf diese Weise müssen Placenten von verschiedener Herkunft (d. h. von einzelnen Tierarten bezw. vom Menschen) und von verschiedenem Alter untersucht werden.

Beeinflussung von Impfkarzinomen durch Placenta- und Eiweiß-Extrakte.

Im Folgenden wird über 4 Versuchsserien berichtet, die sich mit der Beeinflussung von Impftumoren durch Placenta- und Eiweiß-Extrakte befassen. Die Versuche wurden an Ratten ausgeführt, als Tumor wurde das Flexner-Karzinom verwandt. Jede der 4 Serien (I—IV) umfaßte je 4 Gruppen (A—D) mit je 5 Tieren.

Ausgangsmaterial für die Extrakte war bei den Serien I, II und III Rinderplacenta, die ohne Rücksicht auf den Termin der Gravidität verwendet wurde, bei Serie IV Eier-Eiweiß.

Im Einzelnen wurde benutzt:

für Serie I ein Extrakt aus der gesamten Placenta,
für Serie II ein Extrakt aus der Pars maternalis,
für Serie III ein Extrakt aus der Pars fetalis,
für Serie IV ein Extrakt von Eier-Eiweiß.

Herstellung der Extrakte.

1. Die Placenta-Extrakte wurden nach folgender Methode bereitet: Die Placenten wurden von Eihäuten und Nabelschnüren befreit und fein zerkleinert. Zur Herstellung der Extrakte für die Serien II und III wurde bei jeder Placenta vorher die Pars fetalis von der Pars maternalis abgelöst. Das zerkleinerte Material kam darauf für 2 Tage in 90 %igen Alkohol, der mit 2,5 % Salzsäure versetzt war. Dann wurde 4 mal so viel absoluter Alkohol zugegeben, wodurch eine Fällung entstand. Nach einem Tage wurde die Flüssigkeit durch Zentrifugieren von dem Niederschlag befreit und mit Äther umgefällt. Darauf entstand ein am Glase haftender Niederschlag, der nach 24 Stunden in Methylalkohol aufgenommen wurde.

2. Die Herstellung des Eiweiß-Extraktes wich etwas von der geschilderten Methode ab: Das Eier-Eiweiß wurde in 60 %igen Alkohol gegeben, dann im Wasserbad erwärmt, bis die gut gerührte alkoholische Lösung die Temperatur von 40 ° hatte. Das Gemisch kam dann in das vierfache Volumen absoluten Alkohols. Die dabei entstandene Fällung wurde wieder in 60 %igem Alkohol aufgenommen und mit absolutem Alkohol umgefällt. Nach 24 Stunden wurde der Rückstand im Verhältnis 1 : 10 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Einteilung der Serien.

In jeder Serie umfaßte

Gruppe A: 5 Ratten, die mit Flexner-Karzinom auf einer Seite subkutan geimpft waren und ca. 10 Tage nach der Impfung in dreitägigen Intervallen auf der anderen Seite subkutane Injektionen mit 1 ccm desjenigen Extraktes erhielten, der für die betreffende Serie bestimmt war.

Gruppe B: 5 normale Ratten, die mit 4 Injektionen nach dem gleichen Schema wie Gruppe A vorbehandelt wurden, 3 Tage nach der vierten Injektion die Impfung mit dem Flexner-Karzinom erhielten und darauf wie Gruppe A weiter behandelt wurden.

Gruppe C: Kontrollen zu Gruppe A: 5 Ratten, die am gleichen Tage wie die Tiere der Gruppe A mit dem Tumor geimpft wurden.

Gruppe D: Kontrollen zu Gruppe B: 5 normale Ratten, am gleichen Tage wie Gruppe B mit dem Tumor geimpft.

Verlauf der Versuche.

1. Serie I: Placenta (Totalextrakt). Jedes Tier der Gruppen A und B erhielt ingesamt 11 Injektionen. In der Gruppe A zeigte sich eine Verlangsamung des Tumor-Wachstums im Vergleich mit den Kontrollen. Während z. B. 14 Tage nach Beginn des Versuchs die Geschwülste der behandelten Tiere kaum vergrößert waren, wiesen die der Kontrollen eine Zunahme um das Doppelte auf. Die Entwicklung der Karzinome wurde aber nur verzögert, nicht völlig gehemmt. Im weiteren Verlauf kam es nämlich zu denselben Erscheinungen, die sich bei den Kontrollen schon ungefähr 3 Wochen früher eingestellt hatten, d. h. zu starker Vergrößerung, Ulcerationen, jauchigem Zerfall der Tumoren und zu Metastasen-Bildungen. Nur bei einem Tier bildete sich der Tumor, der aus 2 Knoten von Bohnen- und Hanfkorngröße bestanden hatte, innerhalb von 18 Tagen zurück, erweichte und wurde als nekrotischer Pfropf abgestoßen. Die Hautwunde heilte glatt, ein Rezidiv wurde während 2 Monaten nicht beobachtet.

Die vorbehandelten Tiere (Gruppe B) zeigten eine viel deutlichere Hemmung des Tumor-Wachstums. Während bei den Kontrollen (Gruppe D) bereits eine Woche nach der Impfung alle Karzinome angegangen waren, entwickelten sich diese bei 2 vorbehandelten Tieren überhaupt nicht. Bei dem Dritten bildete sich ein erbsengroßer Knoten, der aber im Verlauf von 14 Tagen völlig verschwand. Das vierte Tier entwickelte in 5 Wochen eine taubeneigroße Geschwulst. Die Geschwülste der Kontrollen waren nach dieser Zeit durchschnittlich hühnereigroß. Das fünfte Tier ging 8 Tage nach der Tumorimpfung an Pneumonie ein.

2. Serie II: Placenta (Pars maternalis). Die Tiere erhielten 9 Injektionen. Gruppe A ließ keinen Einfluß der Behandlung erkennen. Die Tumoren wuchsen, exulcerierten und metastasierten wie bei den Kontrollen. Eine Ausnahme bildete nur ein Tier, bei dem das anfangs aus 8 kleinen Knoten bestehende Karzinom innerhalb einer Woche völlig zurückging. Dabei ist aber zu bemerken, daß das Tier zu Beginn des Versuches gravide war, und daß zur Zeit des Wurfes der Tumor sich bereits zurückgebildet hatte.

In Gruppe B zeigte sich eine Hemmung insofern, als bei den 3 überlebenden Tieren — 2 gingen an Pneumonie ein — die Geschwülste nicht über die Größe einer kleinen Bohne hinauskamen, während die Kontrollen haselnußgroße Karzinome entwickelten. Bei einem graviden Tier verschwand der Tumor völlig.

3. Serie III: Placenta (Pars fetalis). Es wurden 9 Injektionen gegeben. Gruppe A wies keinen Unterschied gegenüber den Kontrollen auf. Dagegen blieben von den 5 vorbehandelten Tieren (Gruppe B) 4, von denen eines gravide war, völlig frei von Tumoren.

4. Serie IV: Eiweiß. Bei den nicht vorbehandelten Tieren entwickelten sich die Karzinome genau wie bei den Kontrollen (schnelles Wachstum, jauchige Ulcerationen, Metastasen). Allerdings ist hierbei in Betracht zu ziehen, daß sich an den Injektionsstellen Infiltrate gebildet hatten, die in Eiterung übergingen. Es ist anzunehmen, daß dadurch der Allgemeinzustand der Tiere beeinträchtigt wurde.

Bei den vorbehandelten Ratten war dagegen eine deutliche Hemmung des Tumor-Wachstums zu beobachten. Zwei Impfungen waren negativ, die anderen gingen viel langsamer an als bei den Kontrollen und wurden auch nur ein Drittel so groß wie bei diesen.

Auswertung der Ergebnisse.

Bei der Beurteilung der Resultate muß in Rechnung gezogen werden, daß mit kleinen Tiergruppen (je 5 Ratten) gearbeitet wurde, und daß von den gesamten 80 Tieren 10 während der Versuche eingingen.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsache kann gesagt werden, daß alle Extrakte einen Tumor-hemmenden Einfluß aufweisen, wenn die Tiere vor der Karzinom-Impfung mit ihnen behandelt werden. Am deutlichsten war dieser Effekt bei Serie III (Pars fetalis) ausgeprägt, am schwächsten bei Serie II (Pars maternalis).

Nach der Impfung zeigte nur der Extrakt aus der gesamten Placenta (Serie I) hemmende Eigenschaften. Die Pars maternalis und fetalis ließen eine solche Wirkung vermissen. Dabei ist aber daran zu erinnern, daß die Placenten zum größten Teil vom Ende

der Gravidität stammten. Die Versuchsergebnisse schließen also nicht die Möglichkeit aus, daß die wirksamen Bestandteile der Pars maternalis bezw. fetalis nur in frühen Stadien der Gravidität vorhanden sind. —

Der Schutz, den die Extrakte den vorbehandelten Tieren gegen das Tumor-Wachstum verleihen, scheint nicht für die Placenta spezifisch zu sein; denn auch das Eier-Eiweiß (Serie IV) zeigte eine ähnliche Wirkung, allerdings nicht so stark wie z. B. Serie III (Pars fetalis). Der günstige prophylaktische Einfluß der Placenta-Extrakte darf daher nicht überschätzt werden.

Zusammenfassung.

Es werden zunächst die Faktoren aufgezählt, die als Ursachen der krebsfeindlichen Wirkung der Placenta in Frage kommen. Dabei müssen folgende Möglichkeiten berücksichtigt werden:

1. Die funktionellen und anatomischen Veränderungen im graviden Organismus;
2. die verschiedenen in der Placenta enthaltenen Stoffe, die z. T. chemisch (z. B. Cholin, Arginin), z. T. nur biologisch (z. B. Nekrone, Trephone, Organisatoren) nachweisbar sind;
3. die hormonalen Funktionen der Placenta, entweder im Sinne der Produktion eines spezifischen Wirkstoffes oder durch eine allgemeine Umstellung des hormonalen Systems;
4. die Organisationsvorgänge durch die Wirkung der Langhans-Zellen bezw. ihrer Fermente;
5. die Auswirkung des proteolytischen Ferments aus der Pars fetalis und eines eventuell vorhandenen antiproteolytischen Prinzips der Pars maternalis;
6. die Wirkung von Placenta-Bestandteilen im Sinne einer unspezifischen Reizkörper-Therapie. —

Der zweite Teil befaßt sich mit den bisherigen experimentellen Untersuchungen über die Wirksamkeit der Placenta gegen das Tumorwachstum und mit den bereits unternommenen therapeutischen Versuchen. Bei der Auswertung der Ergebnisse wird besonders darauf geachtet, welche Teile der Placenta verwandt wurden, aus welchem Graviditätsstadium sie stammte, wie sich die Beeinflussung des Tumors im histologischen Bilde zeigte, und ob die Wirkung als spezifisch anzusehen ist. — Nach Abzug derjenigen Resultate, die einer kritischen Betrachtung nicht standhalten, bleiben einige Ergebnisse übrig, die eine sichere Hemmung des Tumorwachstums durch Placenta-Extrakte erkennen lassen. In diesen Fällen traten auch deutlich die spezifische Wirkung und die Fernwirkung hervor, zwei Eigenschaften, die für eine wirksame Therapie unbedingt notwendig sind. —

Der dritte Abschnitt zeigt die besonderen Schwierigkeiten und Fehlerquellen bei der Beurteilung der krebsfeindlichen Eigenschaften von Placenta-Stoffen, und es werden daraus zwei Forderungen für künftige Versuche aufgestellt: Erstens die getrennte Untersuchung der einzelnen Bestandteile der Placenta, zweitens die getrennte Verwendung von Placenten, welche sich hinsichtlich der Species und des Graviditätsstadiums unterscheiden. —

Im letzten Teil wird über vier Versuchsserien berichtet, in denen Extrakte aus der gesamten Placenta, aus der Pars maternalis und aus der Pars fetalis auf ihre Wirksamkeit gegen Impftumoren geprüft und mit der Wirkung von Eier-Eiweiß verglichen werden.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. *H. Auler* für die freundliche Überlassung des Themas, für seine wertvolle Anleitung und sein ständiges Interesse am Fortschreiten der Arbeit meinen besonderen Dank aussprechen.

Herrn Professor Dr. *Werthemann*, Leiter der Pathologisch-anatomischen Anstalt der Universität Basel, bin ich für die bereitwillige Übernahme des Referates sehr verpflichtet.

Literatur-Nachweis.

Abderhalden: Prakt. Ergebn. d. Geburtsh. u. Gyn. B. 2, 367, 1909.
Abderhalden u. *Buadze:* Fermentforschung, B. 10, 111, 1929.
Abderhalden u. *Herrmann:* Fermentforschung, B. 10, 145, 1929.
Alamanni: zit. n. Fichera.
Arinstein: Biochem. Zeitschr. B. 171, 15, 1926.
Ascoli: zit. n. Gräfenberg.
Auler: Z. Krebsforsch. B. 33, 281, 1931.
Baroni u. *Comsia:* Comptes rendus des séances de la société de biologie B. 113, 1310, 1933.
Blumenthal: Z. Krebsforsch. B. 5, 182, 1907.
Blumenthal: Verh. d. II. intern. Kongr. f. Krebsforsch., S. 379.
Blumenthal u. *Auler:* Z. Krebsforsch. B. 35, 283, 1932.
Borst: Patholog. Histologie, Verl. Vogel, Leipzig 1926, S. 414.
Borst: Verh. d. II. intern. Kongr. f. Krebsforsch., S. 24.
Borst: zit. n. G. A. Wagner.
Bostroem: Beitr. z. patholog. Anat. B. 76, 293, 1926.
Brieger u. *Trebing:* Berl. klin. Wochenschr. B. 45, 1041, 1908.
Caffier: Zentralbl. f. Gyn. B. 38, 2410, 1929.
Davis: zit. n. Ishihara.
De Fermo: zit. n. Fischer-Wasels.
Emge: Americ. Journ. of Obstetr. a. Gyn. B. 28, 682, 1934.
Fellner: Arch. f. Gyn. B. 100, 641, 1913.
Fellner: Med. Wochenschr. B. 72, 676, 1925.
Fichera: Endogene Faktoren in der Tumorgenese und der heutige Stand der Versuche einer biologischen Therapie, Berlin 1934, J. Springer.
Fischer-Wasels: Endokrinologie, B. 14, 100, 1934.
Frankl: Chorionepitheliom, in Zweifel-Payr: Die Klinik der bösartigen Geschwülste (S. Hirtel, Leipzig 1927) B. 3, 404.
Freund u. *Kaminer:* zit. n. Raab.
Friedheim: Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. B. 272, 217, 1929.
Gräfenberg: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. B. 65, 1, 1910.
v. Graff: zit. n. Stöckl.
Gross: Z. Krebsforsch. B. 36, 606, 1932.

Haaland: zit. n. Murphy u. Sturm.
Halban: zit. n. A. Mayer.
Hinselmann: Ber. üb. d. ges. Gyn. u. Gebh. B. 9, S. 161, 1926.
Ishihara: The Japan. Med. World, B. 10, 27, 1930.
Ishihara: Z. Krebsforsch. B. 31, 394, 1930.
Iwanow: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. B. 90, 631, 1927.
Keien Ko: Japanese Journ. of Med. Sciences, IV (Pharmacologie), B. 9, 1, 1935.
Kirchheim: zit. n. Oppenheimer.
Ko Sei Fu: The Taiwan Igakkai Zasshi, B. 31, 52, 1932.
Maeda: Biochem. Zeitschr. B. 143, 347, 1923.
Magian: Journ. of State Med. B. 41, 657, 1933.
Marchand: zit. n. Frankl.
H. Mayer: Arch. f. Gyn. B. 137, 1929.
Mischtschenko: Z. Krebsforsch. B. 33, 485, 1931.
Müller u. *Jochmann:* zit. n. Gräfenberg.
Müller u. *Kolaczek:* zit. n. Gräfenberg.
Murphy: Verh. d. II. intern. Kongr. f. Krebsforsch. S. 43.
Murphy u. *Sturm:* Journ. of exp. medicine, B. 60, 305, 1934.
Neuberg: zit. n. Oppenheimer.
Oppenheimer: Die Fermente und ihre Wirkungen, 5. Aufl., B. 2, 881 f., 1081 ff.
Popova: Z. Krebsforsch. B. 45, 308, 1937.
Raab: Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin, B. 96, 60, 1935.
Raab u. *Breuer:* Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin, B. 97, 415, 1935.
Raineri: zit. n. Oppenheimer.
Reding: Verh. d. II. intern. Kongr. f. Krebsforsch., S. 159.
Seitz: Arch. f. Gyn., B. 137, 322, 1929.
Seitz: Mon. f. Gebh. u. Gyn., B. 89, 395, 1931.
E. Stöckl: Zeitschr. f. Gebh. u. Gyn., B. 101, 437, 1932.
Thies: Zentralbl. f. Gyn., B. 48, 2339, 1924.
Thornwell-Witherspoon: zit. n. Reding.
Uhlenhuth: zit. n. Gross.
Van der Schueren: Proceedings of society for exp. biol. a. medicine B. 32, 1521, 1935.
G. A. Wagner: Monatsschr. f. Gebh. u. Gyn., B. 85, 1, 1930.